

FACULTE DE MEDECINE

BICHAT-BEAUJON

UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

95

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Anne COULON

Née le 22 mars 1946 à TOULON (Var)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MAI 1971

EFFETS DE ICI 50172 SUR LES TROUBLES DU RYTHME

A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS

DU MYOCARDE

Président : M. André MATHIVAT, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Anne COULON

Née le 22 mars 1946 à TOULON (Var)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MAI 1971

**EFFETS DE ICI 50172 SUR LES TROUBLES DU RYTHME
A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS
DU MYOCARDE**

Président : M. André MATHIVAT, Professeur

EDITIONS MEDICALES

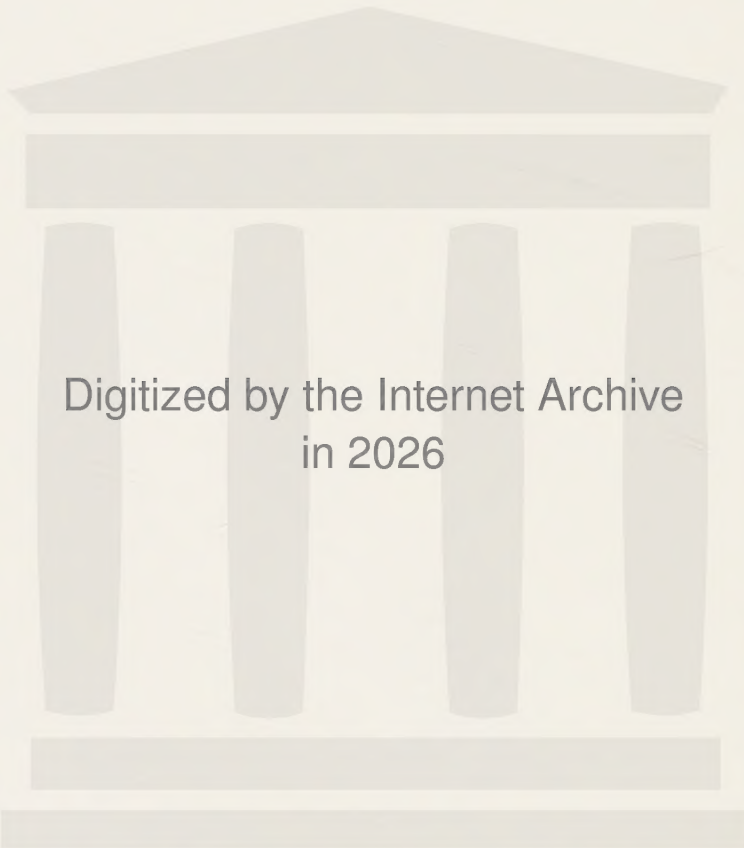


ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MES PARENTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître, le Professeur A. MATHIVAT.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma gratitude et
de ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé BOURDARIAS.

Qui m'a guidé de ses conseils au
long de la réalisation de ce travail.

En témoignage de reconnaissance
et de respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur EPOIS.

Qui m'a inspiré ce travail, qu'il
veuille trouver ici l'expression de
ma vive reconnaissance.

Au Personnel médical et technique de l'Unité de
Soins Intensifs de Cardiologie, de l'Hôpital
Ambroise Paré.

En témoignage de gratitude.

A Monsieur le Docteur ROSSI et à la Direction
des Laboratoire AVLON.

Dont le concours m'a été précieux
pour la réalisation de cet ouvrage.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Docteur LANCE
- Monsieur le Docteur BARCAT
- Monsieur le Professeur PAYET
- Monsieur le Docteur SALLET
- Monsieur le Professeur ALBEAUX-FERNET
- Monsieur le Professeur GUILMET
- Monsieur le Professeur DELIGNE

INTRODUCTION

On connaît les propriétés anti-arythmiques remarquables des agents bloquant les récepteurs Béta adrénergiques, et l'intérêt qu'ils peuvent avoir dans le traitement des troubles du rythme ventriculaire et supra ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, lorsque ces troubles du rythme sont associés à une décharge de catécholamines.

L'intérêt du Propranolol, chef de file de ces produits est limité au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, par ses effets dépresseurs sur la fonction myocardique.

Lands et Coll. ont montré que les récepteurs Béta adrénergiques ne formaient pas une population homogène, et que pour expliquer certains faits expérimentaux, force était de les séparer en récepteurs Béta 1 : stimulants l'activité cardiaque et la lipolyse, et récepteurs Béta 2 responsables de la broncho-dilatation et de l'effet vaso-dépresseur périphérique.

L'étude expérimentale du ICI 50172 a montré qu'il était capable de bloquer sélectivement les effets inotropes et chronotropes des catécholamines, c'est-à-dire qu'il a une action sélective sur les récepteurs Béta myocardiques. Son action inotrope négative semble négligeable aux doses thérapeutiques.

Le but de ce travail est de montrer :

1 - Par une étude hémodynamique de 18 infarctus au stade aigu, que l'injection de 10 puis 20 mg. de produit n'a qu'une action inotrope négative faible.

2 - Par une étude sur les troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus (22 cas) que son efficacité est équivalente à celle du Propranolol.

INTERET DE L'UTILISATION D'UN MODIFICATEUR DU SYSTEME SYMPATIQUE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

a - Des expérimentations sur le chien à thorax ouvert ont montré que l'association hyperstimulation sympathique et occlusion coronaire est génératrice de troubles du rythme ventriculaire graves.

En particulier, Harris et Coll. (52) ont montré que l'effet de la stimulation sympathique sur le coeur du chien était différent selon qu'elle était ou non associée à la ligature d'une artère coronaire. En effet, cette stimulation sympathique sur chien anesthésié à thorax ouvert entraîne une accélération du rythme, une augmentation de l'amplitude du pouls, mais il n'apparaît pas de foyers ectopiques. Par contre, lorsqu'il y a ligature d'une coronaire, la phase d'activité ectopique due à l'ischémie étant passée, des stimulations sympathiques du même ordre que dans la première expérience, provoquent de multiples battements ectopiques dans 28 cas sur 29, une tachycardie ventriculaire dans 4 cas, et une fibrillation ventriculaire dans 5 cas.

De même, Ceremuzynski (24) obtient sur 68 chiens anesthésiés à thorax ouvert, ayant une occlusion coronaire expérimentale, 39 troubles du rythme ventriculaire, extrasystoles ventriculaires unifocales ou multifocales, tachycardies et fibrillations ventriculaires. L'occlusion coronaire est donc intimement liée à l'existence de troubles du rythme chez le chien, et l'on peut penser que l'infarctus du myocarde prédispose largement l'homme aux mêmes conséquences.

Dans quelle mesure, la stimulation sympathique est-elle responsable de ces troubles du rythme, lorsqu'associée à une occlusion coronaire ? Ebert (29) a dénervé le coeur d'une série de chiens par diverses techniques : dénervation cardiaque chronique, dénervation extrinsèque immédiate, stellectomie et ganglionectomie bilatérale, déplétion en catécholamines (par la réserpine) et vagotomie. Tous ces animaux avaient également une ligature coronaire. Les sujets contrôles fibrillèrent dans 52 % des cas dans les 20 minutes suivant la ligature. Si la ligature est effectuée sur un animal ayant subi 3 semaines avant, stellectomie et ganglionectomie thoracique bilatérale, elle ne provoque une fibrillation ventriculaire que dans 31 % des cas. Deux seulement des 24 chiens ayant une dénervation cardiaque extrinsèque datant de 3 semaines, eurent une activité ectopique mais aucun ne fibrilla. Si la ligature suit immédiatement la dénervation cardiaque, il y a 40 % de fibrillations ventriculaires. 31 % des animaux résérpinés firent une fibrillation ventriculaire, habituellement associée à une bradycardie.

Aucune fibrillation ne survint chez des chiens vagotomisés et résérpinisés. Les catécholamines seraient donc directement responsables des ectopies ventriculaires survenant après ligature coronaire mais ces arythmies peuvent survenir, en l'absence de catécholamines, s'il y a bradycardie.

Ceremuzynski (24) a mesuré la sécrétion de catécholamines dans la série de 68 chiens avec occlusion coronaire. Sur les 39 ayant présenté des troubles du rythme ventriculaire graves, 35 ont une sécrétion accrue de catécholamines (surtout adrénaline). Cependant, la sévérité des arythmies n'est pas proportionnelle à l'augmentation de la sécrétion de catécholamines. Les chiens n'ayant manifesté après ligature coronaire, ni troubles du rythme, ni accroissement de sécrétion de catécholamines, répondent par des arythmies ventriculaires plus ou moins durables à une perfusion d'adrénaline équivalant la sécrétion spontanée ; notons que ceci est toujours observé après occlusion coronaire, jamais avant. Quant à la noradrénaline, elle est moins active sur le plan étudié, que l'adrénaline. La relation sécrétion accrue d'adrénaline - survenue de troubles du rythme ventriculaire, après occlusion coronaire, semble donc bien établie.

Richardson (102) a tenté de mettre en évidence la source des catécholamines responsables de ces arythmies : il semble que ni la norépinéphrine libérée par la zone infarctée,

ni la concentration des catécholamines sanguines ne jouent un rôle significatif dans le déclenchement des arythmies. De même, la surrénalectomie bilatérale expérimentale ne modifie pas le taux plasmatique de catécholamines après ligature coronaire, par rapport aux animaux normaux. Par contre, les terminaisons nerveuses adrénergiques post-ganglionnaires sont responsables d'une élévation importante de catécholamines après occlusion coronaire, comme le prouve l'administration d'un éther de la choline (qui empêche la libération périphérique de norépinéphrine) ou d'un ganglioplégique. Si l'on administre auparavant de la réserpine, le taux circulant de catécholamines n'est pas modifié, le stock n'étant que partiellement atteint. La libération de catécholamines se produirait donc essentiellement au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques périphériques : elle serait complétée par une élévation globale des catécholamines circulantes.

b - Ces études expérimentales ont été complétées par des observations chez l'homme. Ainsi, la mesure du taux de catécholamines circulantes à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a révélé un taux modérément élevé, atteignant 6 microgr. / litre de plasma environ.

Selon Mac. Donald (76), la concentration plasmatique de noradrénaline est significativement plus élevée dans les 50 cas d'infarctus étudiés que dans les 50 cas contrôles ; la concentration d'adrénaline par contre est similaire dans les deux séries. Par ailleurs, si on compare les concentrations de catécholamines mesurées chez des malades ayant un infarctus du myocarde, sans et avec troubles du rythme ventriculaire précoces, on note une concentration plus élevée de noradrénaline dans le second cas ; ceci n'est pas constaté lorsque le trouble du rythme est d'apparition tardive ; enfin, il faut savoir que l'augmentation des catécholamines circulantes, comme on l'observe chez les pilotes après une course automobile, n'est pas génératrice de troubles du rythme sur coeur sain.

L'infarctus du myocarde déclenche donc une libération accrue de catécholamines immédiate et par suite, l'apparition d'arythmies sévères, de défaillance cardiaque et probablement la libération d'acides gras sériques.

En effet, Gupta (49) compare le taux d'acides gras non estérifiés circulants et l'excrétion urinaire des catécholamines dans 35 cas d'infarctus : un haut niveau initial des acides

gras non estérifiés (supérieur à 1 000 mi-moles/litre) est associé à une fréquence accrue de survenue de troubles du rythme sévères, et à une augmentation significative de la létalité. Or l'excrétion d'adrénaline libre dans l'urine est proportionnelle au taux plasmatique d'acides gras libres, à l'inverse de celle de la noradrénaline qui est sans relation avec ce taux.

Oliver (89) a effectué une mesure des taux d'acides gras circulants chez 200 malades dans les 48 premières heures d'un infarctus du myocarde, en l'associant à l'observation de la fréquence des arythmies, de l'état clinique, des enzymes sériques et de la glycémie. Les acides gras libres sont les plus élevés en 4 à 8 heures après l'infarctus, et chez des malades ayant un taux supérieur à 1.200 mi. g. /l. il y eut une nette augmentation des arythmies sévères et des désordres conductionnels, des morts précoces et tardives.

Aucune relation n'existe entre taux d'acides gras non estérifiés et état clinique (sauf en cas de choc cardiogénique), ni entre taux d'acides gras et enzymes (CPK et SGOT), ni entre enzymes et troubles du rythme, ni entre taux d'acides gras et glycémie. En conclusion, le taux des acides gras non estérifiés du sérum est un nouvel index, relativement précoce, de la vulnérabilité des malades, après infarctus aigu, aux troubles du rythme sévères. Deux mécanismes peuvent être à l'origine de ces arythmies après obstruction coronaire :

- Une augmentation des catécholamines circulantes, surtout la noradrénaline ; initialement, elle serait libérée par le myocarde, localement ; puis le relais serait pris par les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires adrénergiques essentiellement, et aussi par la médullo-surrénale.

Cette élévation des catécholamines circulants est à l'origine d'une vulnérabilité accrue du myocarde aux troubles du rythme, comme nous l'avons montré plus haut.

- Une consommation accrue d'oxygène par le myocarde peut aussi être cause d'une vulnérabilité supplémentaire ; en effet, une utilisation accrue d'acides gras libres comme substrat énergétique essentiel du myocarde entraîne une consommation plus importante d'oxygène, donc une plus grande hypoxie myocardique d'un coeur déjà ischémique, et par suite une prédisposition aux troubles du rythme.

Une dernière observation est à rapporter : Hayashi (56) a montré que l'excrétion urinaire des catécholamines est augmentée lors de l'infarctus, et spécialement dans ceux où existent douleurs violentes, oedème du poumon, tachycardie ventriculaire ou extrasystoles ventriculaires prématurées fréquentes. Par contre, les infarctus isolés ne s'accompagnent d'aucune modification significative des catécholamines urinaires. Il y aurait une relation entre ces deux faits, mais elle n'est pas encore élucidée.

Théoriquement, trois possibilités thérapeutiques sont envisageables pour remédier aux troubles du rythme après infarctus du myocarde :

1 - Supprimer les stimuli responsables par blocage de la libération des catécholamines, et de leur action.

2 - Bloquer la libération des acides gras à partir du tissu adipeux par l'acide nicotinique ; mais il y a un risque de chute des résistances périphériques.

3 - Apport au myocarde hypoxique d'une source d'énergie qui n'augmente pas les besoins en oxygène à un tel degré : glucosé en injection intraveineuse à doses adéquates et répétées.

c - Nous nous intéressons, dans cette étude, à la première solution : le blocage des récepteurs Béta adrénergiques. Il semble en effet logique à la lumière des études précitées que ces agents, bloquant les récepteurs sympathiques Béta, en particulier au niveau du coeur, agissent favorablement sur l'hyperstimulation sympathique succédant à l'occlusion coronaire, et donc sur les troubles du rythme précoce de l'infarctus du myocarde.

Certains ont pensé que l'administration systématique d'un Béta-bloquant, tel le Propranolol, à des malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, serait susceptible de prévenir les troubles du rythme ventriculaire ou de les traiter ; de diminuer le travail cardiaque et la consommation d'oxygène ; de faire céder les douleurs. (Han : 51).

Pentecost et Austen (98) ont expérimenté sur des chiens ayant une occlusion coronaire, les effets de l'administration systématique de Propranolol ; ils étudièrent trois

séries : une série de contrôle, une série recevant 0,08 mg./kg de la drogue, et une série recevant 0,2 mg/kg. Il y eut une nette amélioration dans la survie des chiens recevant du Propranolol. En effet, les cas contrôle fibrillèrent dans 6 cas sur 7, en moins de 6 minutes ; les animaux ayant reçu 0,08 mg./kg. ne moururent pas de fibrillation, sauf un ; la série ayant reçu 0,2 mg./kg. de Propranolol n'eut pas de meilleurs résultats ; par contre, une dépression myocardique sévère y fut observée. Les survivants présentèrent souvent des battements ventriculaires ectopiques, il y eut un bloc auriculo-ventriculaire et deux blocs intraventriculaires transitoires.

Cette méthode, relativement concluante chez l'animal ne le fut pas chez l'homme : seul Snow en 1965 observa, par administration systématique de Propranolol à des infarctus du myocarde aigus, une réduction de la mortalité. Depuis, ses travaux n'ont pu être confirmés ; Balcon (7) n'obtient pas de résultat significatif : sur 56 malades traités par 20 mg., 4 fois par jour, per os, pendant 48 jours, la mortalité passa seulement de 24,1 % à 23,2 %. Par contre, il y eut davantage de bradycardies sinusales et d'hypotension après 12 à 24 heures, davantage de défaillances cardiaques et le même nombre de troubles du rythme.

Clausen (25) affirme que l'administration prophylactique de Propranolol ne peut réduire la fréquence des arythmies ni de la mort, ni la douleur chez ces malades. Norris (85) et Sowton confirment ces résultats.

Si l'administration systématique de Propranolol ne semble pas prévenir l'apparition de troubles du rythme, il n'en est pas de même de l'effet curatif. En effet, chez l'animal, l'administration des Béta bloquants sur des arythmies apparues après ligature coronaire fut souvent bénéfique. Mais, le Propranolol le plus souvent employé, possède d'une part des actions bloquantes qui en font un agent hautement actif et efficace pour corriger les troubles du rythme cardiaque, d'autre part des actions secondaires gênantes sur le plan clinique. En effet, en raison de son action Béta bloquante, cette drogue prive le coeur du tonus sympathique pré-existant et libère les effets du parasympathique. Or il est des cas où ce tonus est devenu essentiel pour maintenir la fonction myocardique : le Propranolol provoque alors une chute brutale du débit d'où le risque accru de défaillance cardiaque. Cette chute du débit répond à deux mécanismes :

réduction de la fréquence et diminution du volume d'éjection. Simultanément, il y a augmentation de la post-charge, conséquence directe de l'augmentation réflexe des résistances périphériques.

Par ailleurs, le Propranolol inhibe la vaso-dilatation périphérique sympathique et la broncho-dilatation.

Ainsi sont apparues les contre-indications du produit : bradycardie, défaillance cardiaque et obstruction des voies aériennes.

Répartition des récepteurs adrénergiques

Ahlquist et Goddum, les premiers, en 1948, développant les hypothèses de Langley, fournissent une explication aux observations de Dale selon lesquelles les dérivés de l'ergot de seigle inversaient les effets vaso-presseurs de l'Adrénaline sans pouvoir inverser les effets cardiaques de l'Adrénaline. Ils suggèrent qu'au lieu d'y avoir 2 transmetteurs différents au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, il y avait un seul transmetteur, mais 2 récepteurs alpha et bêta. La stimulation alpha est généralement source d'une excitation, tandis que la stimulation bêta engendre une inhibition. L'exception à cette règle générale est le coeur qui répond à une stimulation bêta par une augmentation de fréquence, force de contraction et de conductivité.

Plus récemment, Lands et Coll. (69) ont proposé de différencier le groupe des récepteurs bêta en bêta 1 et bêta 2. En effet, en comparant les effets de diverses amines sympathomimétiques sur la mobilisation des acides gras (rat), la stimulation cardiaque (lapin), la broncho-dilatation (cobaye) et la diminution du tonus vasculaire (chien), ils constatent une similitude d'action sur les 2 premiers ou les 2 derniers paramètres. Aucune corrélation n'existe entre les deux systèmes. Accessoirement, d'autres auteurs ont montré l'appartenance au second système de l'effet glycogénolytique musculaire, etc...

Cette classification tripartite en alpha, bêta 1 et bêta 2 semble plus superposable aux faits expérimentaux.

Les recherches se sont tournées vers un bloquant des récepteurs bêta adrénergiques qui put avoir une action sélective sur les récepteurs bêta 1 cardiaques, tout en permettant l'activation normale des bêta 2 récepteurs.

Ainsi fut mis en évidence l'ICI 50172, qui, s'il a une relative sélectivité cardiaque, n'est pas absolument spécifique.

RECEPTEURS ADRENERGIQUES

	α	β_1	β_2
Coeur	0		0
Vaisseaux		0	
Muscles bronchiques	0	0	
Intestin		0	0
Utérus		0	0
Lipolyse	0		0

LE PRODUIT PROPOSE : ICI 50172

1 - Sa pharmacodynamie :

Il s'agit du 4- (2 hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) acétanilide, de poids moléculaire 266,3, né de la substitution d'un groupement acétamide en position para, par rapport au propranolol. Cette substitution altère profondément les propriétés physico-chimiques en ce sens qu'il y a une réduction très importante de la lipo-solubilité du produit, avec ses conséquences quant à la répartition dans l'organisme. Rappelons que le Propranolol passe facilement la barrière hémato-méningée et n'existe qu'à l'état de traces, dans l'urine, sous forme non métabolisée ; sa demi-vie est d'environ deux heures.

Par contre, comme le démontrent Scales et Cosgrove (108) avec de l'ICI 50172 marqué au carbone 14 sur le groupe acétyl et dans le noyau aromatique, la distribution de cette drogue est toute différente. Après administration per os et intraveineuse, l'ICI 50172 est rapidement distribué dans les tissus chez le rat, le chien et la souris. Les concentrations les plus basses furent trouvées dans le cerveau et le sang de ces espèces, et les plus élevées dans certaines glandes sécrétrices de la souris. Dans les trois espèces, on a mis en évidence une recirculation entéro-hépatique de la drogue et de ses métabolites. La demi-vie dans les tissus et le sang du chien et du rat est de 6 à 8 heures. Pendant les 8 premières heures chez le chien, 95 % au moins de l'ICI 50172 marqué du sang total est présent, inchangé. Au moins 85 % de la drogue administrée est excrétée inchangée dans l'urine du chien et du rat, et chez ce dernier, les 15 % restant sont excrétés dans l'urine sous forme de 18 métabolites. Le métabolite majeur, comptant pour 3 % de la dose fut identifié comme la 2-hydroxy-4- (2 hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) acétanilide. Un tiers en est excrété à l'état libre,

le reste conjugué. Ce conjugué est très stable avec la bêta glucuronidase mais se montre un glucuroconjugué du phénol (par analyse du produit isolé). La formation de CO_2 marqué et d'urée marquée à partir de l'ICI 50172 marqué au carbone 14 suggère qu'environ 4 % de la drogue est métabolisée par déplacement de la chaîne latérale acétyl.

Chez l'homme, 80 % de la drogue seraient éliminés en 24 heures, le restant dans les 24 heures suivantes ; la demi-vie serait de 12 heures environ ; quant à la répartition tissulaire, retenons la concentration basse dans le sang et le cerveau, qui en font un produit dénué d'actions centrales, comme nous le verrons par la suite.

La toxicité de la drogue : sa dose léthale 50 est plus grande (au moins double de celle du propranolol), quelle que soit la voie d'administration.

Ce produit n'a pas d'action léthale subaiguë ni carcinogène, ni tératogène.

2 - Pharmacologie appliquée chez l'animal :

a - Actions cardiaques de l'ICI 50172 :

Nous envisagerons en premier lieu son pouvoir inotrope. Rappelons que le système sympathique envoie ses fibres post-ganglionnaires dans le myocarde au contact des noeuds sinusal et auriculo-ventriculaire et dans tout le myocarde auriculaire et ventriculaire. Son excitation provoque une amélioration de la contractilité myocardique par une montée plus rapide de la pression systolique maximale, une éjection plus prompte et une chute de pression plus rapide. Ceci entraîne, avec l'augmentation de la fréquence, une élévation du débit cardiaque.

Les bêta bloquants stoppent cette réponse à la stimulation sympathique. En ce qui concerne l'ICI 50172 (21) : sur le chien au repos : il a un effet inotrope négatif faible pour 2 mg. /kg., plus évident à 4 et 8 mg. /kg. L'effet de 4 mg. /kg. équivaut à celui de 0,5 mg. /kg. de propranolol. L'effet inotrope positif de l'isoprénaline, de l'Adrénaline et de la noradrénaline chez le chien anesthésié (21 - 105) est aboli ou diminué par le produit, mais on observe peu ou pas d'effet sur la contractilité de repos (20 % seulement des

chiens présentait une diminution de la force contractile de repos après 0,5 mg. /kg. d'ICI ; 10 % de plus seulement si l'on atteint 10 mg. /kg. Or on observe une abolition des réponses à l'isoprénaline, adrénaline et noradrénaline avec moins de 2 mg. /kg.).

Comparée au propranolol, l'action inotrope négative est donc faible. Elle se résume vraisemblablement à une suppression du tonus sympathique et une prévention des effets de décharges de catécholamines par blocage compétitif des récepteurs bêta cardiaques ; il n'y aurait pas d'action dépressive myocardique par action directe sur la fibre myocardique, à la différence du propranolol (cet effet serait lié à l'effet stabilisateur de membrane).

Etude expérimentale des propriétés chronotropes d'ICI 50172 : rappelons que le produit vise à diminuer l'accélération du rythme déclenché par une stimulation sympathique, celle-ci se faisant surtout aux dépens de la diastole par action sur le noeud sinusal et le ventricule :

- sur des chats anesthésiés, Dunlop et Shanks (28) observent peu de changement du rythme de repos, une réduction de la tachycardie due à l'isoprénaline (réduction du même ordre que celle obtenue par le pronéthanol), une réduction de la tachycardie provoquée par la stimulation du ganglion stellaire et une accélération de la fréquence chez les animaux pré-traités à la syrosingopine moindre qu'avec le D. C. I., égale au pronéthanol (il y a déplétion en noradrénaline d'où extériorisation de l'effet sympathomimétique alpha).

- Sur des chiens anesthésiés, Dunlop et coll. obtiennent une réduction ou une abolition, selon la dose, de la tachycardie à l'isoprénaline ; une réduction croissante de la fréquence de base à des doses croissantes et une réduction de la tachycardie à l'adrénaline et à la noradrénaline. L'étude de la réponse à l'isoprénaline montre qu'à une dose visant la réduction de 20 % des effets, l'ICI 50172 équivaut le propranolol. Mais à une dose visant la réduction de 80 % des effets, le produit est 8 à 9 fois moins actif que le propranolol.

- Sur des chiens conscients, la tachycardie à l'isoprénaline est moins réduite, par apparition d'une chute tensionnelle réflexe donc d'une tachycardie réflexe par réduction

de l'activité vagale. Or, à l'inverse du propranolol, l'ICI 50172 n'a pas d'action sur la chute tensionnelle, d'où une action globale plus faible.

Les tachycardies aux catécholamines et à la stimulation stellaire réagissent 3 à 4 fois moins au produit étudié qu'au propranolol. Dunlop et Shanks ont conclu que cette différence d'activité était en partie liée à une activité sympathomimétique intrinsèque d'ICI 50172, que n'a pas le propranolol.

b - Des travaux expérimentaux ont abordé le problème important des effets vasculaires périphériques du produit :

- Chez le chien anesthésié, Dunlop (21) a observé l'effet d'une injection dans l'artère iliaque externe d'isoprénaline, sans et avec ICI 50172 ; la réponse est une augmentation du flux sanguin dans les deux cas. Le produit étudié ne bloque pas la vasodilatation due à l'isoprénaline, il aurait même un effet vasodilatateur propre lorsqu'injecté directement dans l'artère.

Quant à la pression artérielle, aux doses utilisées pour obtenir des effets chronotropes et inotropes négatifs, elle n'est pas touchée : l'hypotension due à l'isoprénaline est respectée ; l'hypertension de la noradrénaline n'est réduite que par l'intermédiaire d'une réduction du débit cardiaque.

- une étude de Ross (105) sur chiens anesthésiés montre que l'ICI 50172 n'a pas d'effet sur l'hypotension par l'isoprénaline, et établit une échelle de sensibilité des récepteurs bêta pour le produit : les vaso-récepteurs périphériques sont moins sensibles que les vaso-récepteurs coronariens, eux-mêmes moins sensibles que les récepteurs bêta du myocarde. Il faut 150 fois plus d'ICI 50172 pour bloquer à 50 % l'hypotension à l'isoprénaline que pour bloquer à 50% la réponse myocardique. Il en faut 20 fois plus pour bloquer la vasodilatation coronaire que pour bloquer la réponse inotrope positive.

Cependant, en augmentant les doses, les différences de sensibilité s'émoussent, d'où l'existence hypothétique de sites fixateurs plus nombreux dans certains tissus, avancée par les auteurs. Bussmann et Coll. (21) ont développé la notion du retentissement sur le flux coronaire de la drogue

et ont avancé qu'à la différence du propranolol, il y a augmentation du débit coronaire et réduction légère de la résistance vasculaire coronaire ; cette vaso-dilatation primaire est cependant bien inférieure à celle d'un vaso-dilatateur coronarien typique. Elle est par ailleurs difficile à expliquer : on ne peut l'attribuer à des modifications hémodynamiques, la consommation d'oxygène par le myocarde étant stable. On pense à un effet stimulant direct par ICI 50172 des Bêta récepteurs coronaires. Ces conclusions n'ont encore pu être confirmées par d'autres études.

c - Effets expérimentaux sur l'arbre trachéo-bronchique :

Les bêta bloquants habituels tels le propranolol antagonisent la broncho-dilatation d'origine sympathique et renforcent aussi l'action bronchoconstrictrice du para-sympathique. En effet, le propranolol et le L. B. 46 diminuent le volume expiratoire maximum seconde et la compliance pulmonaire, l'ICI 50172 ne les modifie pas.

L'étude de la toxicité des bronchoconstricteurs sous bêta bloquants sur le cobaye consiste à soumettre l'animal à l'histamine avec de l'isoprénaline à titre préventif, contre le bronchospasme. L'adjonction de propranolol (0,1 mg.) détruisant l'effet protecteur de l'isoprénaline provoque un bronchospasme. ICI 50172, par contre, peut être administré jusqu'à une dose de 4 mg. sans provoquer de bronchospasme. Selon Dunlop (25), il est 184 fois moins actif que le propranolol, sur l'inhibition de la relaxation trachéale du cobaye produite par les catécholamines ; chez le chat, l'action du propranolol serait huit fois plus forte que celle d'ICI 50172 (Barrett et Coll. 1970).

3 - Pharmacologie humaine : il n'existe pas de parallélisme rigoureux entre les effets observés chez l'homme et chez l'animal anesthésié.

Les effets inotropes du produit ont été étudiés :

- pendant l'exercice submaximal, sous 5 mg. d'ICI 50172, il n'y a pas de changement du travail du ventricule ni du débit cardiaque (Gibson : 44),

- chez des ischémiques présentant ou non un infarctus du myocarde, au repos, 5 mg. ont un effet légèrement inotrope positif, 15 et 25 mg. de la drogue ont un effet inotrope négatif (Sowton : 113)

- à l'effort, des sujets ischémiques ou hypertendus répondent à l'administration de 20 à 30 mg. d'ICI 50172 selon l'importance de l'effort : camouflage de l'effet inotrope négatif pour un effort modéré, extériorisation pour un effort plus intense (Shincbourne : 110).

- Au stade aigu de l'infarctus du myocarde, 5 mg. du produit n'ont pas d'effet inotrope négatif, comparé à des doses équivalentes de propranolol (Jewitt : 60).

- Enfin, sous Halothane, l'effet inotrope négatif ne dépasse pas l'effet inotrope positif provoqué par les stimuli adrénergiques, ce qui signifie qu'il y a blocage compétitif des récepteurs bêta sans action directe dépressive myocardique (Johnstone : 64).

Effets chronotropes :

- La tachycardie de l'effort est inhibée par une dose 3 à 4 fois plus forte d'ICI 50172 que de propranolol. Cette inhibition est obtenue à 25 - 30 % si la concentration sanguine de la drogue atteint 1,5 à 2,5 mg./ml. (Fitzgerald : 36).

- En comparant les tachycardies aux catécholamines sous bêta bloquants, on constate que le propranolol est 20 fois plus actif que l'ICI 50172 sur la tachycardie à l'isoprénaline (4 fois seulement chez l'animal), beaucoup plus actif sur la tachycardie à l'adrénaline, ainsi que sur la tachycardie à l'effort, ceci devant être une conséquence des différences entre les pentes des courbes doses réponses des deux agents.

Enfin, le propranolol et l'ICI 50172 ont une action équivalente sur les tachycardies provoquées par les changements de position (Brick : 14).

- Pendant l'exercice sub-maximal, la fréquence cardiaque est réduite de 16 %, rappelons-le, sans chute du débit cardiaque, à l'opposé du propranolol (Gibson 14).

- Chez les ischémiques avec ou sans infarctus du myocarde, la fréquence de repos est réduite même à doses très faibles, qui sont inactives sur le coeur sain. Le tonus sympathique de repos serait plus élevé chez ces malades, d'où leur extrême sensibilité et par suite la prudence dont on devrait faire preuve en leur administrant ICI 50172 (Sowton : 113).

- De même, l'hypertendu, l'ischémique ou l'angineux réduisent de manière significative leur fréquence cardiaque à l'effort sous ICI 50172 (Sowton 113, Shincbourne 110, Wilson 122).

- Rappelons que dans les cas d'infarctus du myocarde étudiés, 5 mg. de la drogue ralentissent la fréquence sans agir sur la fonction myocardique, 25 mg. ralentissent également le rythme avec une modeste action inotrope négative associée (Jewitt : 60).

- La tachycardie, sous anesthésie à l'halothane, provoquée par les manoeuvres chirurgicales, est supprimée par 20 mg. d'ICI 50172 (Johnstone : 64).

Effets vasculaires périphériques

- L'étude des réactions à l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline montrent que le produit ne bloque pas les bêta récepteurs vasculaires. La pression artérielle n'est en effet pas modifiée après ICI 50172, à l'opposé du propranolol ; le flux sanguin de l'avant-bras n'est pas modifié après adrénaline + ICI 50172 ; seule, l'augmentation du flux sanguin après injection intra-artérielle d'isoprénaline est légèrement moindre. En fait, là encore, le propranolol est environ 125 fois plus actif (Brick : 14).

- 5 mg. d'ICI 50172, pendant l'exercice submaximal ne modifient pas significativement la pression artérielle (Gibson : 44) ; non plus que 5, 15 et 25 mg. administrés chez des ischémiques avec ou sans infarctus du myocarde (Sowton : 113), que 20 - 30 mg. administrés à des hypertendus et des ischémiques (Shinebourne : 110) ; par contre, il y aurait peut-être une légère action sur les artérioles périphériques chez l'angineux, aux doses orales de 200 à 600 mg. /jour (Sandler : 107).

- Dans l'infarctus du myocarde aigu, des doses faibles (5 mg.) provoquent des altérations faibles mais significatives au niveau de l'artère pulmonaire et des résistances totales. 25 mg. provoquent des effets chronotropes et inotropes négatifs marqués et ont donc un retentissement corrélatif sur la pression artérielle (Jewitt : 60).

- Enfin, sous halothane, la majorité des cas ont une tension artérielle stable, certains eurent une petite hypertension, d'autres une hypotension qui n'est jamais inférieure à la tension initiale (Johnstone : 64).

Effets sur les bronches :

- L'administration de 200 à 600 mg. /jour chez l'angineux n'ont provoqué aucune conséquence significative sur le volume expiratoire maximum seconde (Sandler 107).

- A l'inverse de 5 mg. de propranolol qui provoquent chez l'asthmatique wheezing, dyspnée, augmentation de 175 % de la résistance des voies aériennes et diminution marquée du volume expiratoire forcé (44 %), 15 mg. d'ICI 50172 n'ont aucune action sur l'état subjectif du malade et n'augmentent que légèrement (22 %) la résistance des voies aériennes ; le volume expiratoire est légèrement diminué (9 %) - (Mac Donald : 75).

- Pendant la bronchoscopie Jenkins : (59) n'observait aucun effet, sinon une facilitation de l'examen chez les asthmatiques et bronchitiques.

- Pendant les aérosols sympathomimétiques Bêta, l'ICI 50172 pourrait protéger les malades contre les effets accéssoires de l'isoprénaline, en particulier l'hypoxémie (par augmentation du rythme et du débit cardiaque) par rétablissement de l'équilibre ventilation - perfusion (Powles : 101).

Effets métaboliques :

Il est connu (Dollery : 27) que les bêta bloquants réduisent à un degré variable, selon leurs propriétés, la quantité d'acides gras non estérifiés libres du plasma, au repos, ainsi que l'accroissement de ceux-ci après l'effort ou après stimulation sympathique.

L'ICI 50172 possède environ 1/3 à 1/6 de la puissance du propranolol quant à l'inhibition de l'accroissement du taux d'acides gras libres provoqués par l'isoprénaline, ceci chez le chien, le chat et les rongeurs. Par contre, chez l'homme, l'effet inhibiteur du produit contre la lipolyse due à l'adrénaline est très faible, comparé à celui du propranolol (Barrett : 3).

Les bêta bloquants sont également capables de prévenir la glycogénolyse du muscle induite par une stimulation sympathique ainsi que l'augmentation du taux sanguin de lactate (notamment de l'isoprénaline). L'ICI 50172 est pratiquement dépourvu d'action contre l'hyperglycémie et l'hyperlactacidémie provoquées par les catécholamines. Il est à noter que l'hyperglycémie ainsi obtenue s'accompagne d'une élévation de la pression artérielle systématique et que les bêta bloquants, ICI 50172 notamment, n'auraient aucun effet inhibiteur sur les vaisseaux.

Enfin, les bêta bloquants inhibent la libération d'insuline immuno-réactive (stimulée par l'isoprénaline). L'action de l'ICI 50172 n'est pas connue sur ce plan, non plus que sur la concentration sanguine en hormone de croissance (le propranolol l'élève de 4 fois sa valeur).

- Arnold (5) retrouve un effet d'ICI 50172 sur la calorigénèse identique à celui du propranolol. Or, les récepteurs stimulés sont les bêta 1.

Effets centraux :

De par ses propriétés physico-chimiques, l'ICI 50172 serait dépourvu d'activité sur le système nerveux central. En effet, il ne passe pas la barrière hémato-méningée, grâce à sa faible liposolubilité.

Cette notion est confirmée par les expérimentations et les études sur l'homme (Estler : 31, Sandler : 107).

4 - Avantages du produit considéré : sa place parmi les bêta bloquants.

a - De notre étude, il ressort en premier lieu le caractère sélectif de cette drogue : elle ne bloque essentiellement que les récepteurs bêta, adrénergiques cardiaques. Son

action sur la fréquence cardiaque, la force contractile et le débit cardiaque est bien plus faiblement inhibitrice que celle d'une dose équivalente de propranolol. L'explication de cette différence n'est pas encore formulée.

Barrett (10) a comparé, dans diverses conditions d'expériences, les doses de propranolol et d'ICI 50172 nécessaires pour inhiber à 50 % les effets des catécholamines sur différents appareils résumés dans le tableau ci-dessous :

	Propranolol	ICI 50172
Fréquence	1	2,5
Force contractile	1	2,5
Ac. gras libres	1	3,0
Pression artérielle (Adrénaline)	1	370
Relaxation trachéale (isoprénaline - adrénaline)	1	150

Bristow montre, avec ICI 50172, que les récepteurs inotropes et chronotropes sont les mêmes, mais que les récepteurs de l'aorte, de l'oreillette, de l'estomac, de la trachée (étude sur le lapin, 16) ont des caractéristiques différentes. Paton (97), de même, insiste sur l'avantage du produit chez les asthmatiques par son absence de broncho-contriction et par l'absence d'action sur les modifications de pression artérielle dues aux catécholamines. Ross (105) enfin, différencie les récepteurs coronaires et myocardiques en affirmant que le blocage myocardique, par rapport au blocage coronaire, est relativement plus grand avec l'ICI 50172 qu'avec le propranolol.

Donc il y aurait une absence d'action sur les récepteurs vasculaires et bronchiques ainsi que sur ceux de la glycogénolyse musculaire, qui sont tous des récepteurs bêta 2. Il existe par contre une légère action inhibitrice de la lipolyse et sur la calorigénèse ; les récepteurs concernés sont dans ces deux cas les bêta 1. Trois hypothèses ont été soulevées pour expliquer la disproportion entre l'action inhibitrice sur ces récepteurs de ICI 50172 et celle du propranolol ; ce peut être la conséquence :

- soit d'une activité sympathomimétique intrinsèque du produit,

- soit de son absence d'effet sur les récepteurs vasculaires périphériques,

- soit de son incapacité à produire un effet stabilisateur de membrane, significatif.

b - Nous abordons en effet le second caractère du produit : son effet agoniste.

Cette propriété est commune à de nombreux bêta bloquants qui, aux doses bêta bloquantes, ont une activité intrinsèque suffisante pour que le complexe formé au niveau du récepteur puisse provoquer une stimulation bêta.

Dunlop et Shanks (28) ont étudié cette propriété sur des préparations isolées d'oreillette et sur animaux pré-traités par la réserpine ou la syrosingopine. Des agents sympathomimétiques provoquent alors une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque, avec chute de la pression sanguine par vaso-dilatation. Sur le chat, l'ICI 50172 s'est révélé bien moins actif que le D. C. I. mais davantage que le pronéthanolol et le propranolol (réduction de fréquence de 27 et 33 battements par minute par ICI 50172, contre 96 par le D. C. I., et 0 par le propranolol). L'effet sympathomimétique se manifeste différemment suivant le sujet d'expérience : l'effet bêta bloquant chez l'animal anesthésié se manifeste beaucoup moins sous ces agents à pouvoir mimétique que sous agents dépourvus de ce pouvoir ; il en est de même, notamment pour le produit étudié, comme pour ICI 45763, oxprenol, alprénolol et INPEA, à l'opposé de D. C. I. Chez l'homme conscient, cependant l'effet peut être tout autre.

Notons que l'effet chronotrope positif de ICI 50172, en expérimentation, est antagonisé par le propranolol ; ceci signifie que les récepteurs répondant aux incitations agonistes et antagonistes du produit sont les mêmes. Enfin, un effet inotrope positif aurait été mis en évidence in vivo et in vitro (Barrett : 9).

c - Troisième caractère distinguant l'ICI 50172 des autres bêta bloquants : l'absence d'effet stabilisateur de membrane qui se manifeste par ce que l'on a appelé : activité anesthésique locale et effet quinidine like.

- En testant la quantité de drogue nécessaire pour déprimer le potentiel d'action d'un nerf isolé (ou plus simplement celle qui obtient une anesthésie cornéenne chez le lapin), Barrett et Coll. (10) et Dunlop (28) ont montré qu'ICI 50172, à l'inverse du d et du l-propranolol, n'a aucune action anesthésique locale. En effet, en comparant le pouvoir d'ICI 50172 et de la procaine à réduire de 50 % l'amplitude du potentiel d'action du sciatique isolé de grenouille : 85 mg. /ml. de procaine suffisent. Par contre 200 g. /ml. d'ICI 50172 n'ont aucun effet, 40 g. /ml. provoquent une légère diminution d'amplitude du potentiel.

- De même, en étudiant le potentiel d'action intracellulaire cardiaque, on n'observerait aucune modification avec l'ICI 50172, contrairement au propranolol : celui-ci, en effet, comme la quinidine, modifie l'amplitude du potentiel, la phase de dépolarisation, la vitesse de conduction, et par ailleurs, déprime le myocarde par une action non spécifique et indépendante de ses effets bêta bloquants.

Au total, ICI 50172 n'aurait pas d'effet stabilisateur de membrane efficace, et par conséquent, pas d'effet dépresseur myocardique direct, ni d'action dépressive de la conduction auriculo-ventriculaire, ni enfin de pouvoir anti-arythmique propre.

Seuls Papp et Vaughan Williams (93) ont trouvé un effet stabilisateur de membrane, 100 fois moindre que celui du propranolol ; mais ces travaux n'ont jamais pu être confirmés.

ICI 50172 paraît être, selon les auteurs, un bloquant des récepteurs adrénérgiques bêta, agissant sélectivement sur les récepteurs bêta 1 dont font partie les récepteurs myocardiques (69). Par ailleurs, il posséderait une action agoniste bêta faible, mais pas d'action anesthésique locale.

ETUDE DES EFFETS HEMODYNAMIQUES DU ICI 50172 DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE A LA PERIODE AIGUE

Nous avons effectué une étude de la réponse carcio-circulatoire au blocage bêta-adrénergique sélectif dans l'infarctus du myocarde, dans le but de préciser l'importance de l'effet dépresseur d'ICI 50172 sur la fonction myocardique. Rappelons que le Propranolol est très limité dans ses indications au stade aigu de l'infarctus myocardique en raison de son effet dépresseur puissant : Bay (6), utilisant le propranolol à la dose de 5 mg. à la phase aiguë de l'infarctus, a observé, sur 8 malades, une diminution de la fréquence moyenne de 19 %, une diminution du débit cardiaque de 29 %, une augmentation des résistances périphériques de 40 %, une diminution de la pression systolique aortique et une augmentation de la pression veineuse centrale, et, fait plus important : chez 3 malades, l'aggravation de la condition circulatoire a été cliniquement patente.

M A T E R I E L

Les effets hémodynamiques de l'ICI 50172 ont été étudiés sur 18 infarctus au stade aigu, c'est-à-dire pendant les 72 premières heures ; le diagnostic d'infarctus dans tous les cas reposait sur une histoire clinique typique, un E. C. G. montrant une onde Q. de nécrose, enfin une élévation franche des enzymes sériques. Chez tous les malades, la douleur avait disparu lors du cathétérisme.

Ont été éliminés de cette étude : les malades en bradycardie sinusale inférieure à 60, et à fortiori les malades en bloc auriculo-ventriculaire . De même, ont été exclus les états de choc ; par contre six des malades étudiés avaient des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (galop et crépitations et/ou radio d'oedème pulmonaire). L'âge allait de 32 à 80 ans avec une moyenne de 59 ans. Il y avait 12 hommes et 6 femmes. Sur les 18 malades, 5 avaient un infarctus antéro-septal, 2 un infarctus antérieur étendu, 10 un infarctus postérieur, 1 un infarctus septal profond.

En règle générale, aucune drogue n'avait été administrée dans les heures précédant l'exploration en dehors d'une perfusion continue d'héparine. Pendant l'examen, les malades étaient en décubitus dorsal, avec un oreiller et ne recevaient pas d'oxygène.

METHODES

Tous les malades ont été soumis à un cathétérisme droit et gauche, sans prémédication antérieure. Un cathéter de Cournand 6 F. ou 7 F. a été introduit par voie trans-cutanée ou après dénudation veineuse dans les cavités droites et placé dans l'artère pulmonaire. Un cathéter (Kifa) a été poussé jusque dans l'aorte thoracique par la technique de Seldinger. Les pressions artérielles pulmonaire, capillaire pulmonaire, auriculaire droite et aortique ont été mesurées par un capteur externe (Statham SP. 36) et enregistrées sur un enregistreur à inscripteur direct (Elema EM 34). Le zéro de référence a été placé à mi-distance de manubrium sternal et du plan de la table d'examen. Les pressions moyennes sont obtenues par intégration électronique et la première dérivée de la pression aortique a été obtenue par un différenciateur (Elema EMT 44).

Le débit cardiaque a été mesuré par la technique de dilution d'un indicateur coloré. 5 mg. de vert d'Indocyanine sont injectés dans l'artère pulmonaire et le sang artériel est aspiré à travers un tensitomètre (Waters X 302) grâce à une pompe à débit constant, (Harvard Apparatus).

La durée de l'éjection systolique a été mesurée sur la courbe de pressions aortiques enregistrées à grande vitesse (250 mm. /s.) et la pression systolique moyenne obtenue par

planimétrie de la surface sous-jacente à la courbe pendant cette même durée.

A partir de ces données, ont été calculés les paramètres suivants :

- Travail systolique ventriculaire (gm./batt./m²)

$$W/batt = (P\bar{s}Ao - P\bar{c}p) \times IS \times 1,36 \times 1,05/1.000$$
- Travail cardiaque externe (gm/mn/m²)

$$W/mn. = W./batt \times F$$
- Puissance systolique (gm/sec. /m²)

$$P = W/batt. /ES.$$
- Vitesse d'éjection (ml. /sec. /m²)

$$Vej. = IS/ES.$$
- Index Tension - Temps
 par battement (mm. Hg. sec. /batt) :

$$TTI/batt = P\bar{s}Ao \times ES.$$

 par minute (mm. Hg. sec. /mn) :

$$TTI/mn. = TTI/batt. \times F.$$
- Résistances artérielles périphériques (dyne. sec. cm⁻⁵) = $(P\bar{A}o - P\bar{O}D) 80/DC$
- Résistances artériolaires pulmonaires (dyne. sec. cm⁻⁵) = $(P\bar{A}P - P\bar{C}P) 80/DC$

où : $P\bar{A}O$, $P\bar{A}P$, $P\bar{C}P$, $P\bar{O}D$ représentent les pressions moyennes aortique, artérielle pulmonaire, capillaire pulmonaire et auriculaire droite (mm. Hg.) et $P\bar{s}Ao$ la pression systolique moyenne aortique.

IS : index systolique (ml. /batt. /m²)

F : fréquence cardiaque (batt. /mn.)

ES : durée de l'éjection systolique (sec.)

DC : débit cardiaque (L. /mn.)

Les calculs nécessaires pour l'obtention de ces différents paramètres ont été faits automatiquement grâce à un programme de calculs et une calculatrice électronique Hewlett-Packard (9100 A.).

Des échantillons de sang ont été prélevés dans l'aorte, l'artère pulmonaire et chez cinq malades dans le sinus coronaire. La PaO_2 , Pa_{CO_2} et le pH ont été mesurés (IL. Meter). La capacité a été mesurée par la technique de Van Slyke et Neill.

Chez tous les malades, les mesures de pression, débit et gaz du sang ont été faites pendant une période de contrôle, puis dix minutes après injection dans l'artère pulmonaire de 10 mg. de ICI 50172, et 20 minutes après une nouvelle injection de 10 mg.

La comparaison entre les données les contrôles et les données recueillies après ICI 50172 a été faite par le test t. de Student, pour les séries appariées.

Les résultats sont présentés avec la moyenne et l'erreur standard de la moyenne (déviations standard/ n, n = nombre de paires).

RESULTATS

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux : la fréquence cardiaque (fig. 1) diminue chez les patients. En moyenne, la fréquence passe de $80,8 \pm 3,8$ à $72,9 \pm 2,9$ battements par minute, 10 minutes après 10 milligrammes d'ICI 50172, soit un abaissement de 9 % (p. $< 0,001$). Après 20 milligrammes, la fréquence ne se modifie plus ($72,9 \pm 2,6$). Il existe une corrélation positive entre la valeur de contrôle de la fréquence et le pourcentage de diminution de la fréquence ($r = 0,63$). L'index cardiaque diminue légèrement, de $2,77 \pm 0,15$ l./mn./m² à $2,48 \pm 0,15$ l./mn./m² (p. $< 0,01$), mais il n'y a pas de nouvel abaissement après une injection supplémentaire de 10 milligrammes ($2,46 \pm 0,14$ l./mn./m²). Cette réduction du débit cardiaque est uniquement liée au ralentissement de la fréquence cardiaque, puisque l'index systolique ne varie pas, (contrôle : $35,3 \pm 2,4$ et après ICI 50172 : $34,4 \pm 2,0$ et $34,2 \pm 2,2$ ml./batt./m²). La durée de l'éjection systolique s'allonge modérément de $263 \pm 0,014$ msec. à $270 \pm 0,013$ msec., mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. En moyenne, la pression artérielle pulmonaire moyenne est un peu élevée pendant la période de contrôle ($21,9 \pm 2,6$ mm. Hg.) mais ne subit pas de modification aussi bien après 10 qu'après 20 mg. d'ICI 50172

($21,6 \pm 2,4$ et $21,0 \pm 1,9$ mn. Hg.). La pression aortique systolique, diastolique et moyenne, diminue légèrement mais de façon non significative au seuil de 5 %. Les résistances artérielles périphériques et artériolaires pulmonaires ne sont pas influencées aussi bien après 10 mg. qu'après 20 mg. d'ICI 50172 (fig. 2).

Le travail par battements ne diminue que très faiblement et de façon significative (fig. 3), mais le travail cardiaque par minute diminue nettement de 4.240 gm/mn/m^2 à 3.640 gm/mn/m^2 ($p = 0,01$). Après 20 milligrammes, il ne se produit pas de nouvel abaissement. La puissance systolique diminue faiblement et cette diminution est à la limite de la signification. De même; la vitesse d'éjection n'est pas modifiée puisque ni l'index systolique, ni la durée de l'éjection systolique ne varient.

L'index Tension - Temps par battements reste inchangé tant après 10 milligrammes qu'après 20 milligrammes d'ICI 50172 (fig. 4).

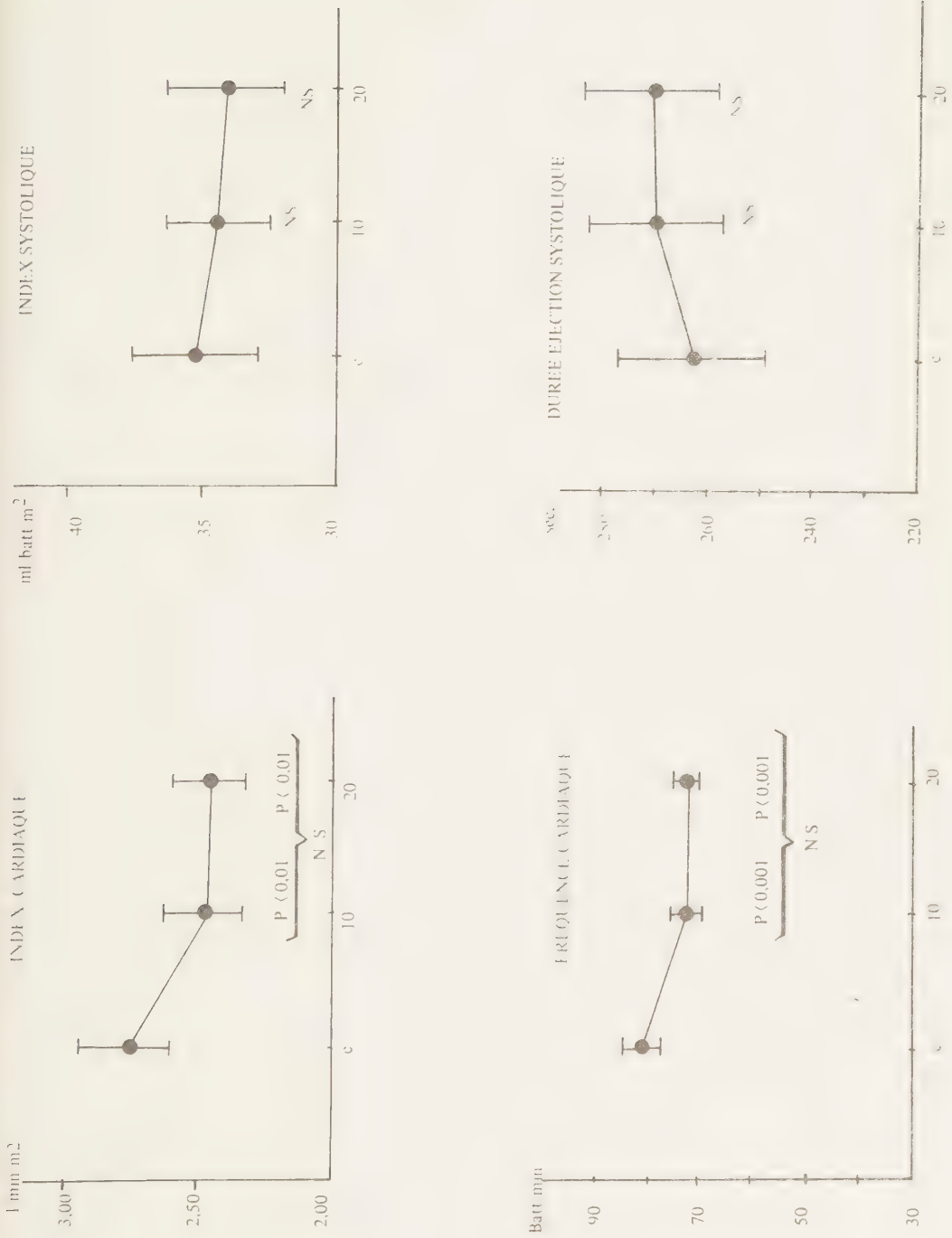
Par contre, l'index Tension - Temps par minute diminue, passant de 2.307 ± 142 à 2.094 ± 113 mm. Hg. sec./mn. ($p < 0,05$). Il n'y a pas de nouvel abaissement supplémentaire après 20 milligrammes (1987 ± 88 mm. Hg. sec./mn.).

Le pic de la première dérivée de la pression aortique ($dp/dt \text{ Ao.}$) (fig. 4) diminue de façon significative, passant de 905 ± 88 à 818 ± 82 mm. Hg./sec. ($P < 0,05$). Il existe une corrélation significative entre le pourcentage de diminution de la fréquence et le pourcentage d'abaissement du pic $dp./dt. \text{ Ao.}$ ($r = 0,59$).

La Pa_{O_2} ne varie pas après 10 milligrammes (fig. 5) mais après 20 milligrammes d'ICI 50172, elle augmente discrètement mais de façon significative ($P < 0,01$). La Pa_{CO_2} et le pH ne subissent aucune modification. Le contenu en oxygène du sang artériel périphérique ne varie pas après 10 milligrammes, mais s'élève faiblement mais non significativement après 20 milligrammes (fig. 6). Par contre, le contenu en oxygène du sang artériel pulmonaire ($\text{C}\bar{\text{v}}_{\text{O}_2}$) diminue nettement tant après 10 qu'après 20 milligrammes ($p < 0,01$). Il en résulte un élargissement significatif de la différence artérioveineuse qui passe de $4,92 \pm 0,34$ à $5,78 \pm 0,45$ et à $6,05 \pm 0,43$ vol. % ($P < 0,001$).

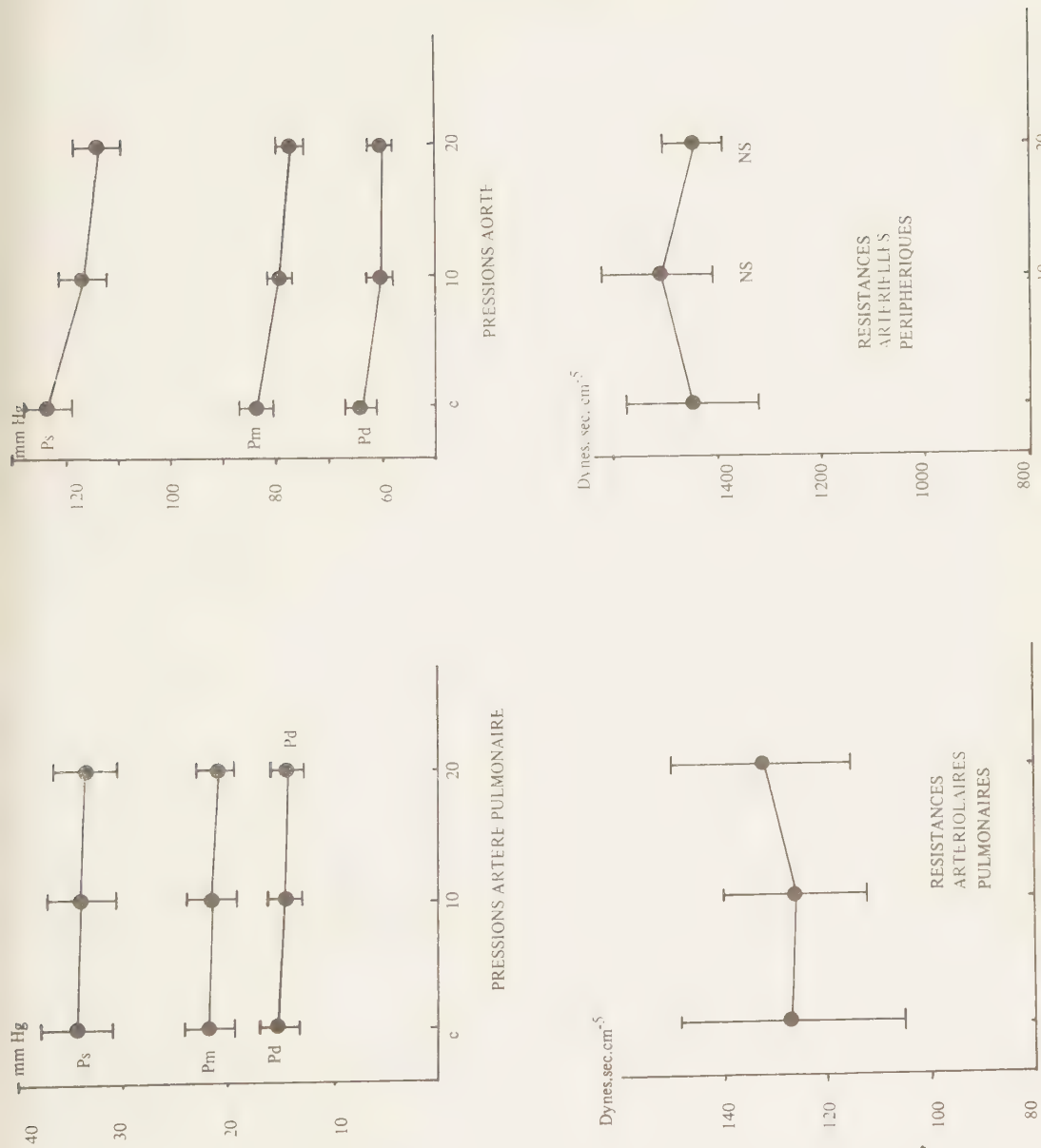
INDEX CARDIAQUE			INDEX SYSTOLIQUE		
	Moyenne et erreur	Test de t.	Moyenne et erreur	Test de t.	
18 cas	Basal $2,77 \pm 0,18$	Basal + 10 mg. $3,5877 \quad p < 0,01$	Basal $35,23 \pm 2,40$	Basal + 10 mg. $1,0685 \text{ n. s.}$	(18)
(18)	10 mg. $2,48 \pm 0,15$	Basal + 20 mg. $3,3464 \quad p < 0,01$	10 mg. $34,44 \pm 1,96$	Basal + 20 mg. $1,2961 \text{ n. s.}$	(18)
(13)	20 mg. $2,46 \pm 0,14$	10 + 20 mg. n. s.	20 mg. $34,2 \pm 2,2$	10 + 20 mg. n. s.	(18)
	FREQUENCE	CARDIAQUE	DUREE D'EJECTION SYSTOLIQUE		
(18)	Basal $80,78 \pm 3,75$	Basal + 10 mg. $4,6658 \quad p < 0,01$	Basal $0,263 \pm 0,014$	Basal + 10 mg. $1,7404 \text{ n. s.}$	(18)
(18)	10 mg. $72,94 \pm 2,90$	Basal + 20 mg. $4,7954 \quad p < 0,001$	10 mg. $0,270 \pm 0,013$	Basal + 20 mg. $1,8439 \text{ n. s.}$	(18)
(18)	20 mg. $72,94 \pm 2,37$	10 + 20 mg. $0,5077 \text{ n. s.}$	20 mg. $0,271 \pm 0,013$	10 + 20 mg. n. s.	(18)

FIGURE 1



PRESSIONS ARTERIE PULMONAIRE			PRESSIONS AORTE		
	Moyenne et erreur	Test de t.	Moyenne et erreur	Test de t.	
	Basal	Basal + 10 mg.	Basal	Basal + 10 mg.	
(12)	SYST : 34,5 ± 3,6 DIAST : 15,3 ± 2,2 MOY : 21,9 ± 2,6	AP SYST : 0,3077 n. s. AP DIAST : 0,0846 n. s. AP MOY : 0,4783 n. s.	SYST : 123,83 ± 5,29 DIAST : 61,94 ± 2,95 MOY : 83,94 ± 3,39	AO SYST : 1,6330 n. s. AO DIAST : 1,8054 n. s. AO MOY : 1,6611 n. s.	(18)
(13)	10 mg. SYST : 23,2 ± 3,5 DIAST : 14,8 ± 1,8 MOY : 21,6 ± 2,4	Basal + 20 mg. AP SYST : 0,6244 n. s. AP DIAST : 1,1960 n. s. AP MOY : 1,0154 n. s.	10 mg. SYST : 116,04 ± 1,47 DIAST : 60,33 ± 2,39 MOY : 79,56 ± 2,60	Basal + 20 mg. SYST : 1,8601 n. s. DIAST : 1,5075 n. s. MOY : 2,0373 n. s.	(15)
(18)	20 mg. SYST : 33,5 ± 3,2 DIAST : 14,3 ± 1,6 MOY : 21 ± 1,9	10 + 20 mg. AP SYST : n. s. AP DIAST : n. s. AP MOY : n. s.	20 mg. SYST : 113,78 ± 4,93 DIAST : 59,83 ± 2,27 MOY : 77,11 ± 2,63	10 + 20 mg. SYST : n. s. DIAST : n. s. MOY : n. s.	(18)
RESISTANCES VASCULAIRES PULMONAIRES TOTALES			RESISTANCES ARTERIELLES PERIPHERIQUES		
(18)	Basal 302 ± 59	Basal + 10 mg. 2,5405 p < 0,05	Basal 1456 ± 129	Basal + 10 mg. 1,2467 n. s.	(18)
(18)	10 mg. 435 ± 72	Basal + 20 mg. 3,215 p < 0,01	10 mg. 1518 ± 108	Basal + 20 mg. 0,423 n. s.	(18)
(18)	20 mg. 427 ± 63	10 + 20 mg. n. s.	20 mg. 1453 ± 69	10 + 20 mg. n. s.	(18)

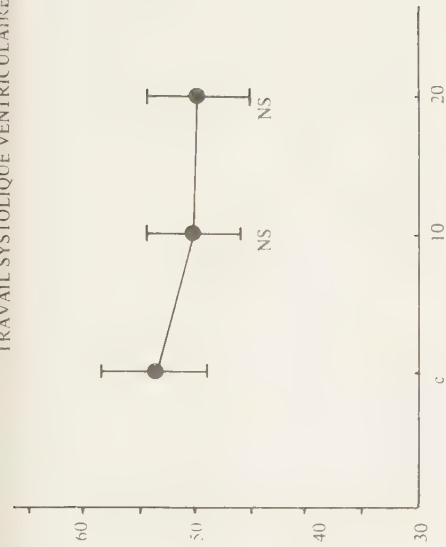
FIGURE 2



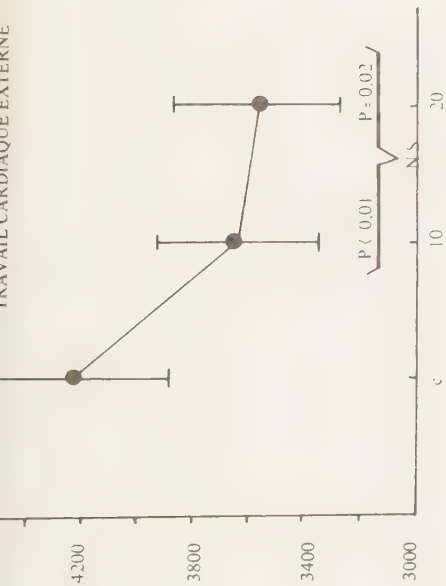
	<u>Travail cardiaque externe</u>		<u>Travail systolique ventriculaire</u>		
	<u>BASAL</u>	<u>BASAL + 10 mg.</u>	<u>BASAL</u>	<u>BASAL + 10 mg.</u>	
(18)	4239 ± 360	3,0719 p < 0,01	53,9 ± 4,9	1,6652 n. s.	(18)
(18)	<u>10 mg.</u> 3639 ± 297	<u>BASAL + 20 mg.</u> 2,6177 p < 0,02	<u>10 mg.</u> 50,4 ± 4,2	<u>BASAL + 10 mg.</u> 1,5376 n. s.	(18)
	20 mg. 3569 ± 302	10 + 20 mg. 0,9304 n. s.	<u>20 mg.</u> 49,9 ± 4,7	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.	(18)
	<u>Puissance systolique</u>		<u>Vitesse d'éjection</u>		
	<u>BASAL</u>	<u>BASAL + 10 mg.</u>	<u>BASAL</u>	<u>BASAL + 10 mg.</u>	
(18)	216 ± 22	2,1799 p < 0,05	139,8 ± 11,6	0,2428 n. s.	(18)
(18)	<u>10 mg.</u> 196 ± 19	<u>BASAL + 20 mg.</u> 2,1099 p < 0,05	<u>10 mg.</u> 138,2 ± 11,4	<u>BASAL + 20 mg.</u> 0,1696 n. s.	(18)
(18)	<u>20 mg.</u> 196 ± 21	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.	<u>20 mg.</u> 138,4 ± 12,6	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.	(18)

FIGURE 3

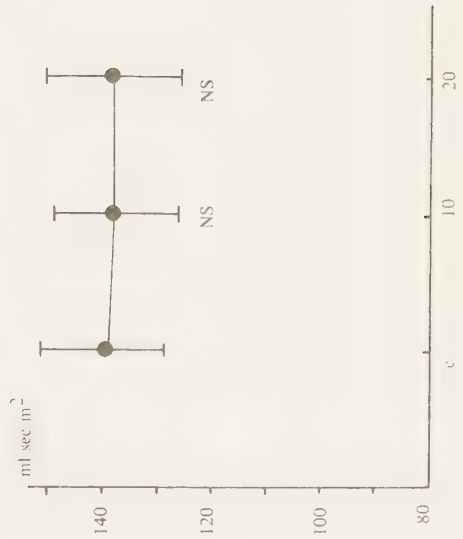
TRAVAIL SYSTOLIQUE VENTRICULAIRE



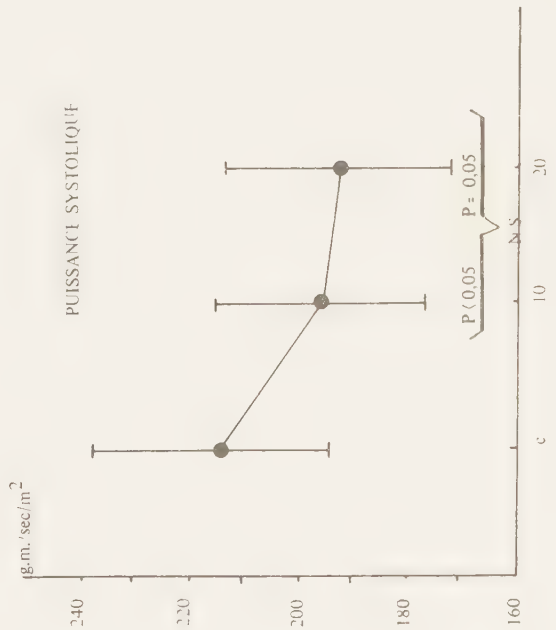
TRAVAIL CARDIAQUE EXTERNE



VIT. EJECTION



PUISSANCE SYSTOLIQUE



TTI / Bati.

TTI / Min.

Moyenne et erreur	Test de t.	Moyenne et erreur	Test de t.
<u>BASAL</u> 29,2 ± 1,7	<u>Basal + 10 mg.</u> 0,7996 n. s.	<u>BASAL</u> 2307 ± 142	<u>Basal + 10 mg.</u> 2,3205 p < 0,05
<u>10 mg.</u> 28,3 ± 1,4	<u>Basal + 20 mg.</u> 1,0433 n. s.	<u>10 mg.</u> 2094 ± 113	<u>Basal + 20 mg.</u> 2,1381 p < 0,05
<u>20 mg.</u> 27,7 ± 1,4	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.	<u>20 mg.</u> 1987 ± 88	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.

dp. / dt. Ao.

Moyenne et erreur	Test de t.
<u>BASAL</u> 905 ± 88	<u>Basal + 10 mg.</u> 2,2856 p < 0,05
<u>10 mg.</u> 818 ± 82	<u>Basal + 20 mg.</u> limite 2,017
<u>20 mg.</u> 798 ± 80	<u>10 + 20 mg.</u> n. s.

FIGURE 4

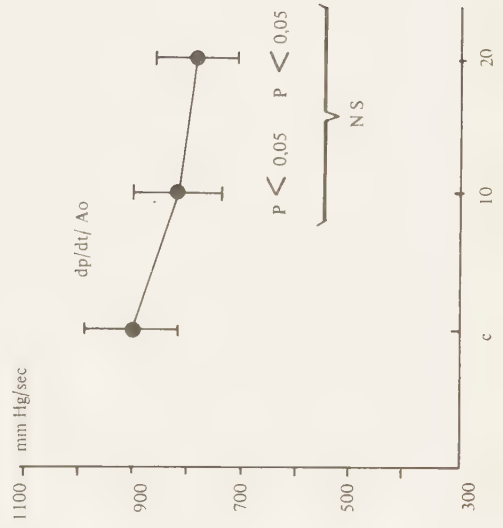
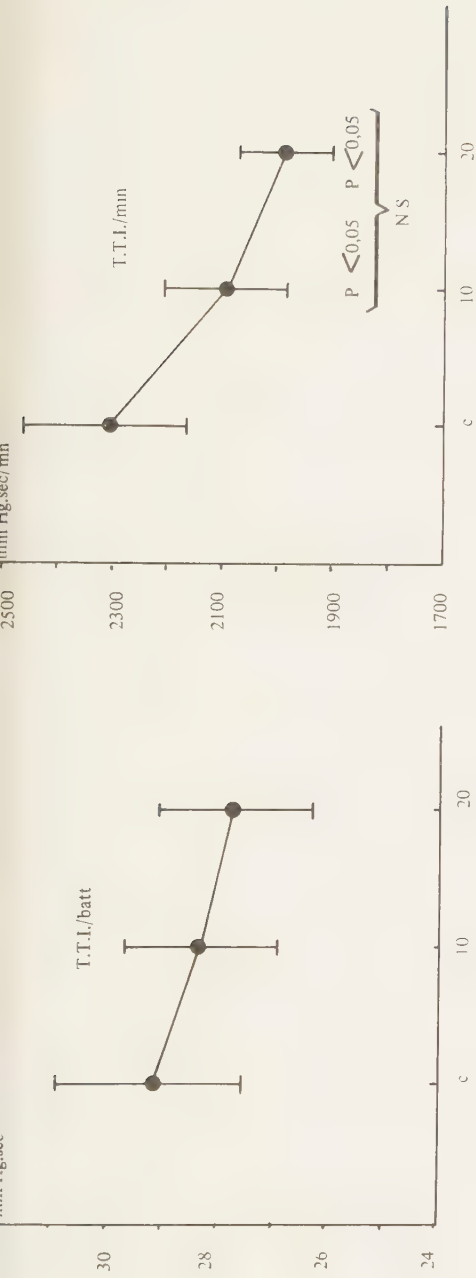
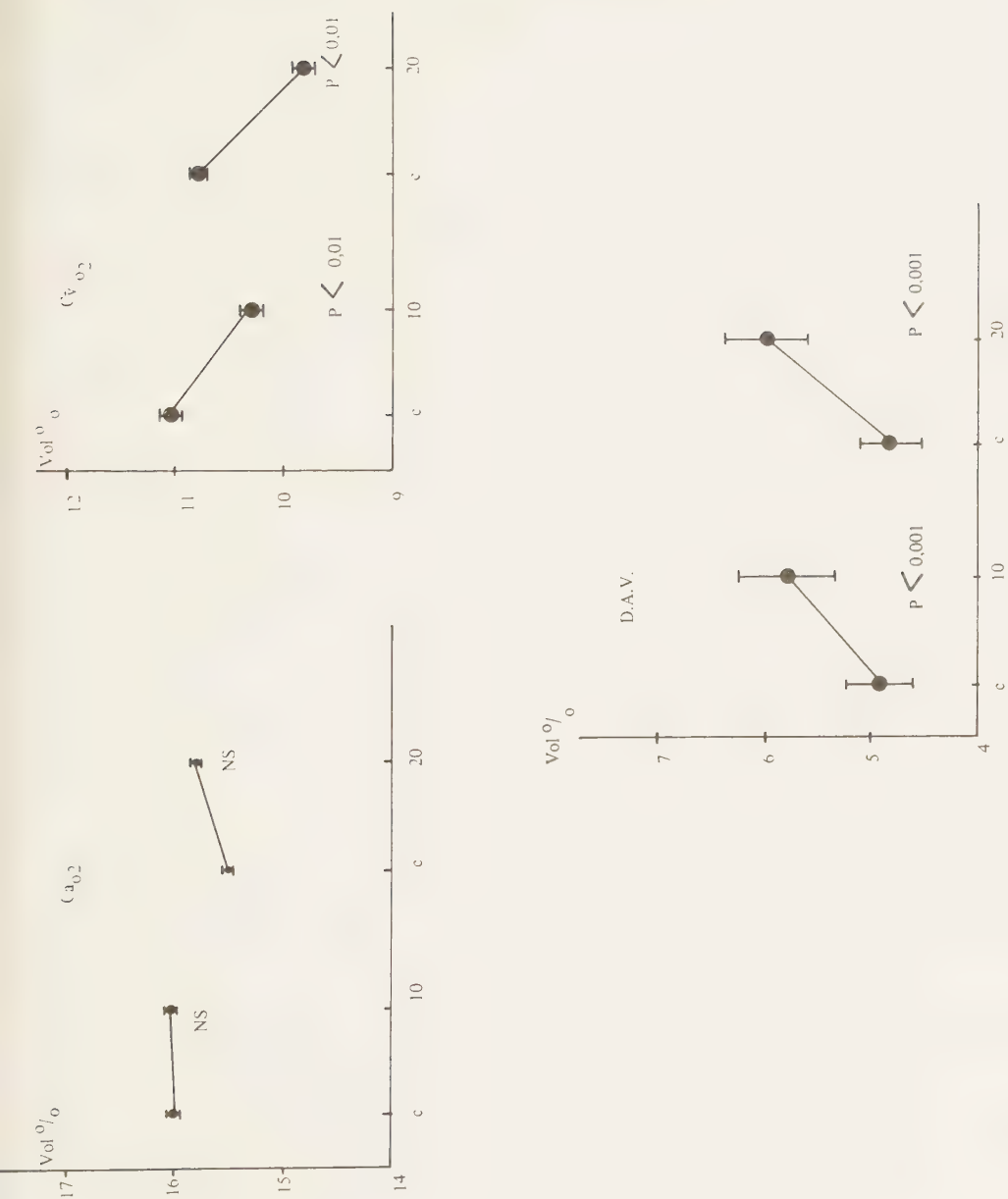


FIGURE 5



FIGURE 6



Les gaz du sang veineux coronaire (tabl. 2) ne subissent pas de variation significative. La différence artérioveineuse coronaire ne s'élargit pas.

Tableau 2

SINUS CORONAIRES (4 malades)

	C.	10 mg.	20 mg.
Psc O ₂	24,5 ± 1,9	26,3 ± 2,3	25,0 ± 1,1
Ssc O ₂ %	28,8 ± 2,7	29,5 ± 3,0	28,6 ± 2,7
Csc O ₂ %	4,65 ± 0,6	4,77 ± 0,6	4,68 ± 0,5
CaO ₂	14,92 ± 0,6	15,41 ± 1,0	15,48 ± 1,1
DAV cor.	10,28 ± 0,8	10,63 ± 1,1	10,80 ± 1,0

COMMENTAIRES

Chez les 18 malades étudiés, la réponse cardiovasculaire essentielle à l'injection intraveineuse de I. C. I. 50172, à la dose de 10 à 20 mg. est une diminution de la fréquence cardiaque d'environ 10 %. Ce ralentissement de la fréquence est responsable pratiquement à lui seul d'un abaissement modéré du débit cardiaque puisque le volume d'éjection systolique n'a pas varié. Avec des doses comparables, JEWITT et Coll. (60) ont fait des constatations semblables. La consommation d'oxygène obtenue indirectement par le calcul à partir des mesures du débit cardiaque et de la différence artérioveineuse en oxygène, n'ayant pas subi de diminution statistiquement significative, la chute du débit cardiaque est compensée par un élargissement proportionnel de la différence artérioveineuse en O₂, aux dépens de la saturation du sang veineux mêlé. La durée de l'éjection systolique a augmenté légèrement mais de façon non significative.

JEWITT et Coll. (60) ont trouvé un allongement significatif de la durée d'éjection. La différence entre ces 2 résultats tient probablement au fait que chez certains patients étudiés par ces auteurs, le volume systolique a augmenté.

Il est intéressant de souligner que la pression artérielle pulmonaire n'a pas augmenté, SOWTON et Coll. (113) ont fait une constatation identique chez des patients atteints de cardiopathies ischémiques. Dans la série étudiée par JEWITT et Coll., aucun des patients étudiés dans ce travail n'étant atteint de bronchopneumopathie chronique, la pression diastolique artérielle pulmonaire est un reflet fidèle de la pression de remplissage des cavités gauches, comme en témoignent les corrélations trouvées dans ce travail ou par d'autres auteurs (66 bis). L'absence d'élévation de la pression diastolique artérielle pulmonaire prouve donc que la pression de remplissage du ventricule gauche n'a pas non plus varié. D'ailleurs BUSSMAN et Coll. (21) chez le chien, à la dose de 2 mg. /kilo, n'ont pas observé d'élévation de la pression télédiastolique, et GIBSON et Coll. (41) chez sept patients atteints de cardiopathies valvulaires ont trouvé au contraire une diminution de la pression télédiastolique. La constance de la pression diastolique artérielle pulmonaire suggère fortement que le volume télédiastolique ventriculaire gauche n'a pas augmenté. Ce fait semble confirmé par les travaux expérimentaux de BUSSMAN et Coll. (21) qui ont mesuré les volumes ventriculaires par thermo-dilution et puisque la pression aortique moyenne et les résistances artérielles périphériques n'ont pas subi de modification significative, les index de contractilité (travail et puissance systoliques ventriculaires gauches, $\text{pic dp. /dt. aortique}$) reflètent bien l'état contractile du myocarde, et l'index tension-temps la consommation d'O₂ du myocarde.

Aux doses utilisées, la diminution de la contractilité et de la consommation d'O₂ myocardiques semblent résulter principalement de la baisse de la fréquence cardiaque. En effet, ni le travail cardiaque, ni l'index tension-temps par battement ne diminuent, mais le travail/minute et l'index tension-temps/minute s'abaissent franchement. On peut en déduire une diminution de la consommation d'O₂ du myocarde. Toutefois, cette estimation ne tient pas compte de la

vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques, dont on a montré qu'elle est un facteur déterminant important de la consommation d'O₂ myocardique. Dans cette étude hémodynamique, et dans celle de JEWITT et Coll. (60) la vitesse d'éjection, utilisée comme reflet de la vitesse de contraction, n'a pas varié. Toutefois les variations de la vitesse d'éjection ne se font pas toujours dans le même sens que celles de la vitesse de contraction (120). SONNENBLICK et Coll. (112) après blocage adrénergique ont ainsi observé que la vitesse d'éjection augmente alors que le déplacement vers le bas de la courbe force-vitesse témoigne d'une diminution de la contractilité. La diminution du pic $dp./dt.$ ventriculaire gauche, confirme l'effet inotrope négatif de ICI 50172. Toutefois ce paramètre variant lui-même avec la fréquence et dans le même sens qu'elle, ne permet pas de préciser si la diminution de contractilité résulte uniquement de la baisse de fréquence. Les travaux de BUSSMAN et Coll. (21) sur le chien permettent de penser que la bradycardie n'est pas seule en cause, du moins à la dose de 2 mg./kilo, puisque à fréquence constante, le pic $dp./dt.$ ventriculaire gauche diminue, $t.-dp./dt.$ augmente et le rapport entre le pic $dp./dt.$ et la pression isovolumétrique intégrée diminue, index reconnus actuellement comme reflétant avec fidélité l'état inotrope du myocarde.

Après l'injection d'une dose de 20 mg. d'I.C.I. 50172, la pression partielle en O₂ du sang artériel périphérique s'élève légèrement mais de façon significative. Cette constatation est inattendue avec un agent bloquant les bêta-récepteurs. Il est possible qu'elle soit en rapport avec une amélioration du rapport ventilation/perfusion. On a montré en effet que I.C.I. 50172 ne diminue pas de façon sensible le coefficient de Tiffeneau, ou peut même l'augmenter et que les résistances des voies aériennes augmentent peu (75, 101). En outre cette drogue empêche la diminution de la PaO₂, que l'on peut observer chez l'asthmatique après administration d'Isoprotérénol (91).

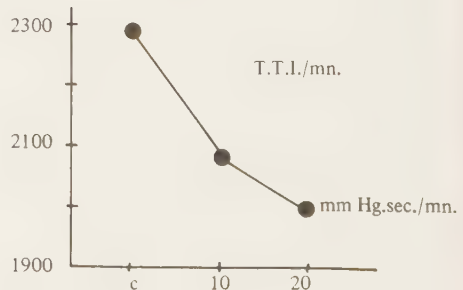
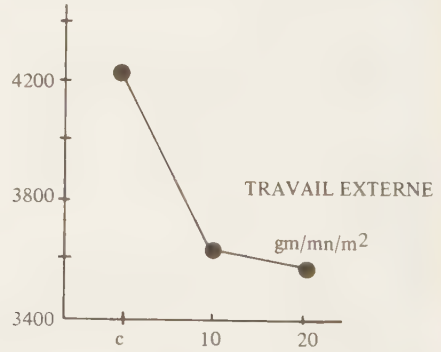
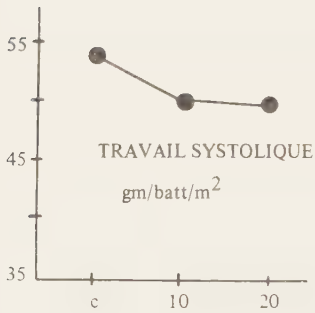
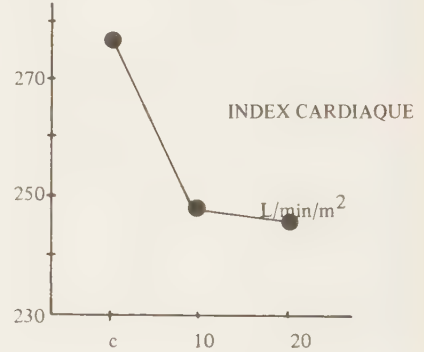
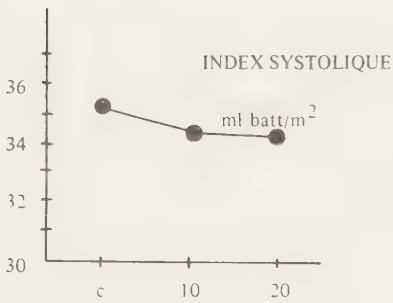
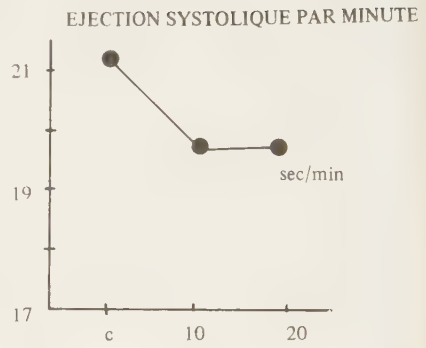
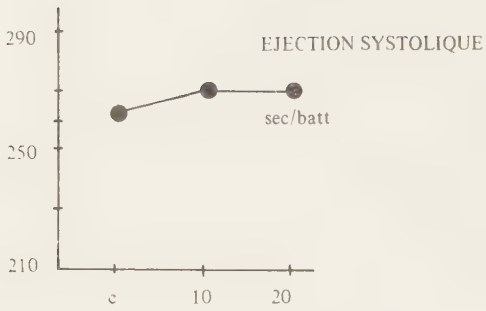
La différence artérioveineuse coronaire en O₂, chez les quatre malades où elle a pu être mesurée, ne s'élargit pas. I.C.I. 50172 a donc les mêmes effets que le Propranolol, puisque LEWIS et BRINE (73) ont observé une augmentation de la différence artérioveineuse coronaire ne dépassant pas 2 % ; MENDEL et coll. ont aussi noté que la saturation du sang veineux coronaire ne diminue pas après administration de Propranolol. A l'opposé des autres agents bêta-bloquants, I.C.I. 50172, à la dose qui bloque l'effet chronotrope

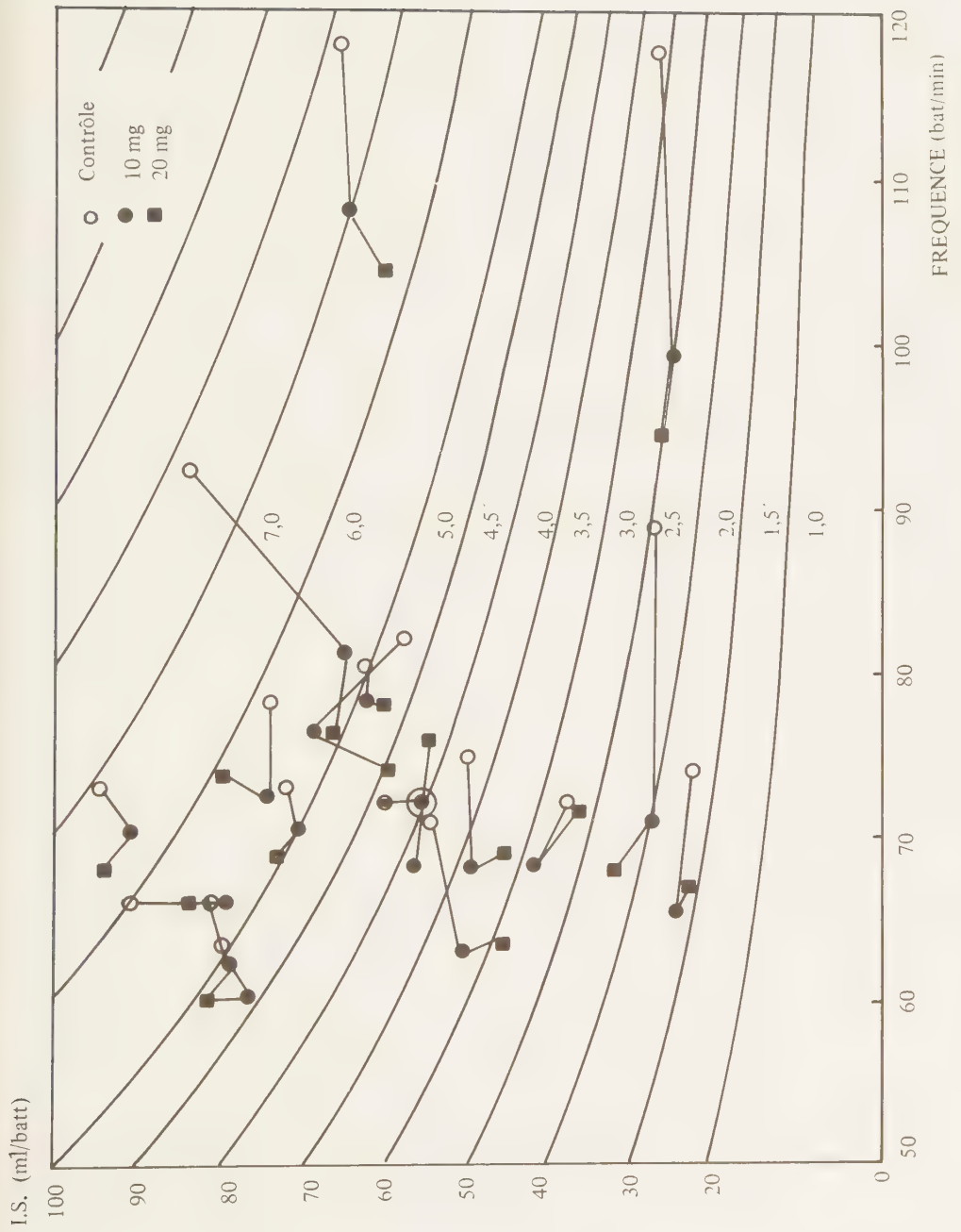
et inotrope de l'isoprotérénol, ne supprime pas la vasodilatation coronaire. BUSSMAN et Coll. (21) ont trouvé qu'à fortes doses, I. C. I. 50172 augmente le débit coronaire et diminue la différence artério-veineuse coronaire, mais ni ROSS et JORGENSEN (104), ni BARRETTTS et Coll. (9) n'ont pu mettre en évidence cet effet. Enfin, puisqu'il n'augmente pas ou peu le volume diastolique ventriculaire gauche la réduction de la consommation d'O₂ résultant de la diminution de fréquence et/ou de la contractilité n'est pas en grande partie annulée par l'augmentation de tension dans la paroi ventriculaire, en accord avec la loi de LAPLACE.

Les résultats observés dans ce travail font apparaître des différences importantes entre les effets du Propranolol et ceux de l'ICI 50172. Chez des malades atteints d'infarctus myocardique, BAY et Coll. (6) ont trouvé qu'après 5 mg. de Propranolol, la fréquence diminue de 19 %, le débit cardiaque s'abaisse de 29 % et les résistances vasculaires périphériques s'élèvent de 40 %. En outre la pression systémique diminue et la pression veineuse centrale s'élève. Et, fait plus grave, l'aggravation de la condition circulatoire de trois des sept patients a été cliniquement évidente. Etant donné que, pharmacologiquement I. C. I. 50172 est 3 à 4 fois moins actif que le Propranolol (28), il est logique de constater que même à la dose de 20 mg., l'I. C. I. 50172 ne détermine qu'une baisse modérée du débit cardiaque, sans diminution du volume systolique et de la pression aortique. A cette même dose, il semble ne pas avoir modifié le volume diastolique ventriculaire gauche et ne pas avoir d'effet néfaste sur la circulation coronaire.

Ce travail tend donc à prouver que l'I. C. I. 50172, a essentiellement un effet chronotrope négatif et que la diminution de contractilité observée est en grande partie liée au ralentissement cardiaque. Toutefois une estimation exacte de ces faits ne peut être obtenue que par une nouvelle série de mesures à fréquence constante. Etant données les propriétés anti-arythmiques de l'I. C. I. 50172, spécialement sur les troubles du rythme associés à une hyperactivité adrénergique, cette drogue peut avoir un intérêt thérapeutique incontestable. Les travaux récents de JEWITT et CROXSON (61) de ALLEN et PANTRIDGE (4) et de GIBSON et Coll. (41) en apportent la preuve.

EFFETS DE LA BRADYCARDIE





ETUDE CLINIQUE SUR DES TROUBLES DU RYTHME A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Malgré leurs propriétés anti-arythmiques remarquables, les agents bloquant les récepteurs bêta adrénergiques n'ont pas jusqu'alors de place dans le traitement des troubles du rythme ventriculaire et supra-ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus myocardique. Les troubles du rythme étant le plus souvent associés à une décharge de catécolamines (24 - 29 - 102 - 76), l'utilisation thérapeutique d'un agent bêta bloquant à la période aiguë de l'infarctus du myocarde n'est possible que si :

1 - son effet inotrope négatif est mineur

2 - il ne supprime pas la vaso-dilatation coronarienne induite par la stimulation sympathique.

Le Practolol (ICI 50172) aux doses utilisées dans la première partie de ce travail semble répondre à ces deux critères. Il importe donc de vérifier ses propriétés anti-arythmiques. C'est l'objet de la deuxième partie de ce travail.

I - ETUDE EXPERIMENTALE DES PROPRIETES ANTI-ARYTHMIQUES DE L'ICI 50172

Laddu (68) sur la préparation coeur - poumons de chien déclenche une tachycardie ventriculaire, soit par l'Ouabaine, soit par l'Adrénaline. A la dose de 0,5 mg., l'ICI 50172 diminue les effets chronotropes et inotropes de l'Adrénaline et

prévient l'apparition de la fibrillation ventriculaire obtenue par l'association Halothane - Adrénaline, 2 mg. du produit inhibent le déclenchement des tachycardies ventriculaires multifocales par Halothane et Adrénaline. Par contre, 25 mg. et même 50 mg. restent sans effet sur la tachycardie ventriculaire secondaire à l'Ouabaine. Sur la préparation coeur - poumons, l'ICI 50172 supprime donc sélectivement les arythmies cardiaques d'origine adrénergique.

Whiting (121) a confirmé ces faits chez le chien digitalé, présentant des réponses ventriculaires à répétition à une seule stimulation électrique. La drogue est totalement inactive sur les réponses ventriculaires répétitives ou sur la tachycardie ventriculaire.

Sharma (109) a étudié chez le chien l'effet d'ICI 50172 sur les arythmies ventriculaires provoquées par l'Adrénaline (sous Halothane-Oxygène) avec de l'atropine. Ces arythmies sont prévenues par la drogue ; l'augmentation de la fréquence sinusale est également prévenue.

Ce blocage est cependant surmontable par davantage d'Adrénaline, ce qui confirme le blocage des récepteurs excitateurs bêta par ICI 50172.

Cerumuzynski (24) sur le chien à thorax ouvert a constaté que l'ICI 50172 abolit les arythmies secondaires à la ligature d'une artère coronaire et prévient l'apparition d'une activité ectopique après ligature d'une deuxième artère coronaire et injection d'Adrénaline.

L'ICI 50172 est donc une drogue active vis-à-vis des arythmies provoquées par l'Adrénaline, mais son activité représente environ le deuxième de celle du Propranolol. Par contre, à la différence du Propranolol, l'ICI 50172 ne potentialise pas la réponse vaso-pressive à l'Adrénaline qui par elle-même peut favoriser l'apparition de troubles du rythme.

Les arythmies ventriculaires expérimentales d'origine digitalique ne sont pas influencées par cette drogue, à l'opposé de ce que l'on observe avec le Propranolol et ses isomères optiques. Cependant, chez le cobaye, l'ICI 50172 élève la dose d'Ouabaine nécessaire à la production d'arythmies. Cette activité protectrice représente environ 40 % de celle du Propranolol.

Augmentation de l'activité sympathique au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Il est actuellement bien admis qu'il existe une hyperactivité sympathique au cours de la phase aiguë de l'infarctus myocardique (VALORI et Coll. (115), WALLACE (119)). Cette hyperactivité est probablement secondaire à la douleur et à l'angoisse. Mais elle peut aussi être secondaire à la baisse du débit cardiaque et à l'hypoxie lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque. A côté des catécholamines libérées localement par le système sympathique cardiaque, il faut faire une place à l'augmentation du taux des catécholamines circulantes, de source médullo-surrénalienne. L'augmentation du taux des catécholamines est caractéristique de la phase aiguë de l'infarctus myocardique (RICHARDSON et Coll. (102) KLEIN et Coll.) et elle est parfois responsable d'une poussée hypertensive dans les premières heures de la nécrose (JAMES cf. 5).

L'augmentation de l'activité sympathique, qu'elle se manifeste localement ou par voie humorale, par l'intermédiaire des catécholamines circulantes, favorise l'activité ectopique cardiaque : elle augmente l'automaticité (extrasystoles à intervalle de couplage long) et l'excitabilité des fibres de Purkinje. L'hyperactivité sympathique facilite aussi l'éclosion d'extra-systoles à intervalle de couplage court, probablement par un phénomène de réentrée (réexcitation focale) (James). En outre, on a montré que la stimulation sympathique accroît l'asynchronisme de la phase de récupération de l'excitabilité ; l'injection intraveineuse de catécholamines augmente d'abord cette inhomogénéité de la récupération de l'excitabilité puis la diminue (HAN et Coll. (51)).

Le Propranolol, très probablement par son effet dépresseur direct, (HOFFMAN (57)) supprime les extra-systoles, spécialement celles qui sont secondaires à une augmentation de l'automaticité, en diminuant la pente de dépolarisation diastolique. En outre, le Propranolol en diminuant l'excitabilité et en allongeant la période réfractaire gêne le développement d'une activité ectopique par phénomène de réentrée (HOFFMAN (57)).

Dans l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Ambroise Paré, une étude clinique des effets de ICI 50172 sur les troubles du rythme a été faite chez vingt deux patients.

II - METHODES ET MATERIEL

L'étude a porté sur 22 malades. L'âge des patients s'échelonne de 45 à 85 ans. Il y avait 16 hommes et 6 femmes. Ont été exclus cette étude tous les malades en état de choc cardiogénique, ou porteurs d'un trouble grave de la conduction auriculo-ventriculaire, ou en insuffisance cardiaque gauche gravissime. Chez dix-sept patients, l'électrocardiogramme montrait un infarctus du myocarde récent de topographie variable : antérieure étendue (7 fois), postéro-latérale (4 fois), septale profonde (1 fois) et postéro-inférieure (6 fois). Un malade était en phase prémonitoire d'infarctus myocardique et chez un autre existait une insuffisance coronarienne fonctionnelle en rapport avec une tachycardie. Deux malades enfin, présentaient un infarctus non aigu, mais furent pris en considération, car ils firent une tachycardie ventriculaire, éventualité non rencontrée parmi les infarctus aigus. Tous les malades avaient une histoire clinique typique, associée à une augmentation franche des enzymes sériques, et, sauf pour les deux derniers cas cités, un infarctus datant de moins de sept jours.

Tous les malades étaient soumis à une héparinothérapie associée ou non à un traitement digitalo-diurétique ; chez certains, une sonde de stimulation avait été mise en place dans l'apex ventriculaire droit.

ICI 50172 a été administré par voie intraveineuse directe à raison de 5 milligrammes toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à la suppression du trouble du rythme, sans dépasser 25 milligrammes. L'effet du médicament était suivi de façon permanente sur un oscilloscope et par enregistrement simultané de l'électro-cardiogramme. En cas de succès thérapeutique, un traitement d'entretien a été mis en route, soit par voie veineuse (20 à 30 mg. /24 heures en perfusion dans 50 ml. de sérum glucosé isotonique), soit per os à raison de 2 à 6 comprimés (c'est-à-dire 200 à 600 mg.) par 24 heures.

III - TROUBLES DU RYTHME AURICULAIRE

Fibrillation auriculaire :

- JEWITT (63) étudie les effets d'ICI 50172 sur 10 infarctus récents (- de 7 jours) en insuffisance ventriculaire gauche, digitalés, ayant une fibrillation auriculaire supérieure à 140. Sept malades voient leur fréquence ventriculaire réduite à moins de 100/minute. Deux passent en rythme sinusal au bout de 15 minutes. Un cas ne répond pas au traitement. Les doses administrées étaient de 5 à 25 mg d'ICI 50172. L'effet était durable : supérieur à 90 minutes.

- GENT (40) a sur 11 fibrillations auriculaires supérieures à 150 étudiées, deux malades ayant un infarctus du myocarde (un insuffisant cardiaque sévère et un une ischémie myocardique).

Les trois répondirent à une injection de 8 à 10 mg. d'I. C. I. 50172 par un ralentissement significatif de leur rythme cardiaque. L'auteur souligne, outre le ralentissement important obtenu (de 70 battements/mn. environ de moyenne), l'intérêt de ce produit par son action rapide qui permet de décider en quelques minutes de la thérapeutique à suivre par la suite : digitalisation ou choc électrique.

- GIBSON (42) étudie 8 malades en défaillance cardiaque, en fibrillation auriculaire, deux d'entre eux ont une ischémie myocardique, digitalés. L'un répond à l'injection de 25 mg. d'I. C. I. 50172 par une fréquence ralentie à 92 (au départ 160), l'autre ne réagit pas à une injection de 5 mg. L'intérêt du produit selon GIBSON, serait : d'une part, accru après échecs du choc électrique et de la digitaline ; d'autre part, l'absence d'effets secondaires en fait, chez ces malades aux conditions hémodynamiques précaires, une drogue bien supérieure au Propranolol.

- MAC NICOL et Coll. (79) ont eu, parmi leurs malades, trois cas de fibrillation auriculaire après infarctus. Deux passent en rythme sinusal après injection de 20 mg. d'I. C. I. 50172. Il n'y eut pas d'effets secondaires.

- Une seconde étude plus récente de JEWITT et CROXSON (61) sur des malades en phase aiguë d'insuffisance du myocarde.

Parmi eux, 18 avaient une fibrillation auriculaire avec plus de 140 de fréquence ventriculaire. 5 à 25 mg. d'I.C.I. 50172 furent injectés, chez ces malades en défaillance cardiaque gauche clinique avec parfois une hypotension systémique, digitalés. 14 réduisent leur rythme à moins de 100/mn. en 15 minutes, 5 seulement passèrent en rythme sinusal dans le même temps. 4 ne modifièrent pas leur rythme. Une amélioration clinique marquée fut notée chez les 14 premiers malades.

- VOHRA (116) a étudié 4 cas de fibrillation auriculaire, chez des malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, à qui il injecte 5 à 40 mg. d'I.C.I. 50172 ; un seul repasse en rythme sinusal, deux sont nettement ralentis, un cas ne répond pas au traitement.

Flutter et tachysystolies auriculaires

- JEWITT (63) étudia 11 cas de flutter chez des malades en infarctus du myocarde aigu, associé à une insuffisance ventriculaire gauche, digitalés, certains étant hypotendus ; en 15 minutes, l'injection de 10 mg. d'I.C.I. 50172 provoqua un ralentissement à moins de 100 chez sept malades, le retour au rythme sinusal chez les quatre autres. Un malade passa spontanément en rythme sinusal par la suite. Un malade présenta une légère confusion avec hypotension. L'état clinique fut amélioré, la tension rétablie à des chiffres normaux, les signes d'insuffisance cardiaque diminués.

- Dans l'étude de GENT (40), sur 8 cas de flutter auriculaire de toutes étiologies, un malade ischémique, insuffisant cardiaque, est soumis à 8 mg. d'I.C.I. 50172 : une réduction de la fréquence de 140 à 90, avec augmentation du bloc aboutit à un flutter 3/1. L'auteur accorde au produit un rôle d'adjuvant appréciable dû à son action rapide sur ces flutters rebelles à la digitale.

- JEWITT et CROXSON (61), dans une étude récente sur 13 cas de flutter et de tachysystolies auriculaires, qui avaient un rythme ventriculaire supérieur à 140, obtinrent avec 5 à 25 mg. d'I.C.I. 50172 une réduction du rythme associée à une amélioration clinique. Huit passèrent en rythme

sinusal, chez les autres le ralentissement fut dû à une augmentation du bloc auriculo-ventriculaire, le rythme du flutter auriculaire restant inchangé. Un cas ne répondit pas au traitement.

- MAC NICOL et Coll. (79) eurent sur 40 malades, deux flutters auriculaires chez des infarctus récents. 20 mg. d'I.C.I. 50172 chez ces deux malades réduisirent le flutter en rythme sinusal. Pas d'incidents secondaires ne se manifestèrent.

- VOHRA (116) injecte 20 mg. d'I.C.I. 50172 à un des malades en phase aiguë d'infarctus du myocarde qu'il étudie. La drogue aboutit par l'intermédiaire d'une augmentation du bloc oreillette/ventricule au retour en rythme sinusal.

OBSERVATIONS

- Monsieur B... Gaston, 61 ans, à la huitième heure d'un infarctus antéro-septo-apical, sans choc ni insuffisance cardiaque, entre à l'Unité de Soins Intensifs.

Le lendemain, survient une crise de tachysystolie auriculaire à 190 de fréquence ventriculaire. Une injection de 20 mg. d'I.C.I. 50172 provoque un rythme ralenti à 94, cinq minutes après; mais huit minutes plus tard, la fréquence est à nouveau de 150. La pression veineuse centrale est de 17 cm. d'eau, le malade a des douleurs thoraciques de nouveau.

Par la suite, un flutter 2/1 s'installe qui tantôt se dégrade, tantôt réapparaît. La digitaline alors administrée permet de maintenir un rythme à 100 avec un flutter variable.

- Madame de W... Suzanne, 81 ans, admise pour infarctus postérieur compliqué d'insuffisance cardiaque gauche et de choc - tension artérielle à 9 de maxima -, fait une tachyarythmie complète à 150 avec bloc de branche gauche fonctionnel. Une administration simultanée de 10 mg. d'I.C.I. 50172 et de digitaline permet un retour du rythme sinusal

avec quelques passages en tachyarythmie complète. On poursuit la thérapeutique par voie orale, à la posologie de trois fois 1 1/2 comprimés par 24 heures.

Trois jours après, les crises réapparaissent, l'insuffisance cardiaque gauche se manifeste encore. Six jours après, l'insuffisance cardiaque a nettement régressé ; on arrête le traitement par I. C. I. 50172.

- Monsieur V..., 83 ans, ayant un infarctus postéro-inférieur passe en tachyarythmie complète. Une injection de digitaline ne provoque que l'apparition, une heure après, d'une tachysystolie auriculaire à 160, 20 mg. d'I. C. I. 50172 sont alors injectés et l'on obtient en une minute un rythme sinusal qui alterne avec un flutter variable 2/1, 4/1, la fréquence résultante moyenne étant d'environ 90. 5 minutes après, retour d'un flutter 2/1 à 160. La mise en perfusion (20 mg. dans 250 ml de glucosé passés à la demande) ramène une alternance, rythme sinusal/flutter 4/1/fibrillo. flutter à 90 de fréquence moyenne. Par la suite, la digitaline ramène un rythme sinusal définitif.

- Monsieur M... Henri, 54 ans, infarctus antérieur étendu récent avec petite insuffisance ventriculaire gauche, présente trois jours après des extra-systoles auriculaires couplées, parfois bigéminées. 15 mg. d'I. C. I. 50172 n'ont aucun effet sur elles ; la cardioquine les réduira.

- Monsieur T... Joseph, âgé de 83 ans, admis à l'Unité de Soins Intensifs pour un infarctus antérieur étendu aigu avec bloc de branche droit ayant nécessité la pose d'une sonde de stimulation, présente 3 à 4 jours après une tachysystolie auriculaire à 170. On injecte 10 minutes après son installation, 10 mg d'ICI 50172. Le rythme est aussitôt (en quelques secondes) ralenti à 90/mn, mais une nouvelle

FIBRILLATIONS AURICULAIRES

	Nombre de cas	Rythme sinusal	Ralentissement de la fréquence	Pas de réponse
Littérature..	40	10	22	8
Observations personnelles..	1	1	0	0
<u>FLUTTERS AURICULAIRES</u>				
	Nombre de cas	Rythme sinusal	Ralentissement de la fréquence	Pas de réponse
Littérature..	28	15	12	1
Observations personnelles	3	1	1	1

accélération tend à se produire. On pose alors une perfusion de 30 mg. du produit dans 500 cc. de sérum glucosé à passer en 24 heures. Une heure après, le rythme est redevenu sinusal à 80, et persiste.

IV - TACHYCARDIES SUPRA-VENTRICULAIRES

L'utilisation des bêta-bloquants pour réduire les tachycardies supra-ventriculaires post-infarctus, est connue mais limitée. En effet le Propranolol, le LB. 46 ont été efficaces sur des cas rebelles à la digitaline mais pas toujours de

manière prolongée ; rappelons par ailleurs le danger d'aggravation d'une défaillance cardiaque par le Propranolol. L'utilité de ces drogues est plus certaine quant au traitement des tachycardies supra-ventriculaires de la maladie de Bouveret ou du Wolff Parkinson White, ou encore d'origine digitalique.

- Graham GENT (40) a étudié les effets d'I. C. I. 50172 sur 13 cas de tachycardies supra-ventriculaires d'étiologies variables, dont 3 ischémies myocardiques qui réagirent l'une à une dose de 6 mg. d'I. C. I. 50172 par un retour au rythme sinusal normal, la seconde à 12 mg. par un passage en fibrillation auriculaire avec rythme ventriculaire normal, la troisième à 10 mg. par un ralentissement de la fréquence mais apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire variable. Les 3 étaient en insuffisance cardiaque cotée à 1, 3 et 3 croix. (Par contre les tachycardies supra-ventriculaires des syndromes de Wolff Parkinson White ne furent pas réduites).

- GIBSON (42) étudie 9 cas de tachycardies supra-ventriculaires chez deux insuffisants cardiaques digitalés et sept valvulaires opérés récents, également digitalés. Les deux premiers avaient un infarctus myocardique avec oedème pulmonaire, et une ischémie myocardique avec oedème pulmonaire ; ils avaient résisté à la lignocaïne, au choc électrique et à la procainamide. Le premier cas se ralentit et passe en rythme sinusal avec 10 mg. d'I. C. I. 50172 ; le second ne réagit absolument pas à 15 mg d'I. C. I. 50172
L'auteur remarque l'efficacité du produit par le fait que :

* son action est souvent positive,

* même quand il échoue, il n'entraîne pas d'effet secondaire,

* l'action est rapide,

* il augmente le tonus sympathique basal, ce qui en fait une indication logique permettant l'emploi d'autres anti-arythmiques par la suite.

- MAC NICOL et Coll. (79) utilisent pendant 2 ans l'ICI 50172 comme traitement de secours lorsque d'autres anti-arythmisants ont échoué. Parmi ses malades, cinq avaient un infarctus du myocarde et étaient digitalés. Trois passèrent en rythme sinusal avec 20 mg. d'I. C. I. 50172.

- VOHRA et Coll. (116) ont eu dans leur série soumise à I. C. I. 50172 (5 à 40 mg.) en phase aiguë de l'infarctus du myocarde, 7 tachycardies supra-ventriculaires 3 sont réduites en rythme sinusal, 1 est améliorée (ralentissement notable), 3 sont inchangées.

Donc 50 % d'efficacité dans les tachycardies supra-ventriculaires avec 40 % de retour au rythme sinusal.

Tachycardies nodales

- JEWITT (63) étudie chez des malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, en insuffisance ventriculaire gauche, digitalés, 3 cas de tachycardie nodale ; l'un est réduit à une fréquence inférieure à 100, le second passe en rythme sinusal ; le troisième ne répond pas au traitement constitué d'environ 20 mg. d'I. C. I. 50172. Le résultat fut obtenu en 5 minutes, sans effets secondaires.

- JEWITT et CROXSON (61) eurent dans une étude plus récente parmi leurs malades atteints d'infarctus aigu, 4 tachycardies nodales ; deux passèrent en rythme sinusal avec une dose moyenne d'I. C. I. 50172, deux ne réagirent pas, même après 25 mg.

OBSERVATIONS

Monsieur A... Fernand, âgé de 44 ans, à la 36^e heure d'un infarctus postérieur fait une tachycardie nodale inférieure. Une injection de 10 mg. d'I. C. I. 50172 amène un ralentissement. Par la suite, se produit une bradycardie sinusale qui réagit à l'atropine.

- Monsieur C... Jean, âgé de 68 ans, a un infarctus antérieur étendu, non compliqué. Peu de jours après son admission surviennent des extrasystoles nodales. Le malade est alors soumis à une injection de 20 mg. d'I. C. I. 50172 pour une exploration hémodynamique. La fréquence passe de 100 à 90 (2 minutes après). Par la suite, les extra-systoles disparaissent.

- Monsieur D..., âgé de 77 ans, infarctus antérieur étendu compliqué au 3^e jour d'une communication inter-ventriculaire. Il fait des accès de tachycardie supra-ventriculaire. Une injection unique de 5 mg. du produit est effectuée. 30 minutes après, le rythme sinusal réapparaît. Par la suite, ce malade est décédé, confirmant à la vérification le diagnostic clinique de communication interventriculaire.

- Madame B... Jeanne, 71 ans, infarctus postéro-latéral. Elle fait une tachycardie supra-ventriculaire à 170. Une injection de 5 mg. d'I. C. I. 50172, puis la pose d'une perfusion de 1 litre de glucosé isotonique en contenant 20 mg. par flacon de 500 ml. aboutit à la régularisation du rythme, qui devient sinusal à 90.

- Monsieur Z... Robert, âgé de 69 ans, en infarctus postéro-latéral datant de huit mois auparavant, est repris de douleurs rétro-sternales intenses depuis 4 heures. Les hypothèses de reprise d'infarctus ou de syndrome de Dressler sont soulevées. Plusieurs accès de tachycardie supra-ventriculaire se produisent : le premier, se réduit spontanément à l'arrivée à l'hôpital; le lendemain, tachycardie supra-ventriculaire à 180 depuis une heure, l'injection de 20 mg. d'I. C. I. 50172 entraîne en quelques minutes le passage en arythmie complète. Une perfusion de 30 mg. de produit par 24 heures est mise en route.

Le lendemain, le malade est en arythmie complète, puis passe spontanément en rythme sinusal, qui est entretenu par une prise orale d'I. C. I. 50172 à 4 puis 2 comprimés par jour jour. Aucun nouveau trouble du rythme.

- Madame C... Settima, âgée de 86 ans, hypertendue ancienne, en insuffisance coronaire et valvulaire (insuffisance mitrale probable), fait une tachycardie supra-ventriculaire à 150, régulière (aggravant son insuffisance coronaire) la malade est en insuffisance cardiaque patente - avec dyspnée de décubitus, râles crépitants aux bases, coeur augmenté de volume, V3 à la radiographie - ; de plus elle a un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré et quelques extrasystoles ventriculaires. Au vu de ce contexte, on préfère administrer 10 mg. d'I. C. I. 50172, à la digitaline. Cette injection réduit en deux minutes le rythme ventriculaire à 90, mais la cadence est irrégulière. 10 minutes après, un rythme sinusal à 75 est restauré. On le maintient par une perfusion de 20 mg. d'I. C. I. 50172 dans 500 ml., pour 24 heures. Quelques très rares extrasystoles ventriculaires se produisent par la suite. Le lendemain, le rythme cardiaque est sinusal à 70, les crépitants ont diminué, il n'existe pas de reflux hépato-jugulaire mais une légère turgescence veineuse jugulaire résiduelle. La pression veineuse centrale est de 16 cm. d'eau. Quelques rares extrasystoles ventriculaires subsistent.

- Monsieur H... Paul, âgé de 68 ans, infarctus postérieur, sans choc, ni insuffisance cardiaque. Il fait une tachycardie supra-ventriculaire à 180 avec bloc de branche gauche fonctionnel 10 mg. d'I. C. I. 50172 sont injectés en premier lieu, réduisant la fréquence à 170. Une seconde injection de 10 mg., ne la réduisant guère plus : 160. Quatre minutes après, un rythme sinusal à 68 est rétabli. On décide de traiter le malade, à titre préventif, par une dose orale d'I. C. I. 50172 : 4 comprimés en deux prises. Ceci évite tout nouvel accès.

- Madame V... Elisabeth, âgée de 76 ans, infarctus septal profond. Au 2^e jour apparition d'extrasystoles supra-ventriculaires associées à des lambeaux de tachycardie supra-ventriculaire. Une perfusion de 20 mg. d'I. C. I. 50172 dans 500 ml. de glucosé isotonique est passée en 24 heures. Le lendemain, les troubles du rythme ont totalement disparu.

TACHYCARDIES SUPRA-VENTRICULAIRES

	Nombre de cas	Rythme sinusal	Ralentissement de la fréquence	Pas de réponse
Littérature	17	7	4	6
Observations Personnelles	6	4	2	0
<u>EXTRA-SYSTOLES SUPRA-VENTRICULAIRES</u>				
	Nombre de cas	Rythme sinusal	Ralentissement de la fréquence	Pas de réponse
Observations personnelles	3	1	0	2

V - TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE

I - EXTRA-SYSTOLES VENTRICULAIRES

On sait la nécessité de traiter les ESV, à la phase aiguë de l'infarctus en raison du risque fibrillatoire qu'elles comportent. Pour le Propranolol, le LB. 46, l'indication est illogique car l'état myocardique est mauvais d'une part ; d'autre part, il s'agit soit d'une hyperexcitabilité localisée, soit d'un trouble de la conduction intraventriculaire qui contre-indique un produit à effet dromotrope négatif. En fait, la littérature révèle qu'un tiers des extrasystoles ventriculaires répondent aux bêta bloquants habituels.

Jewitt (63), dans une première étude sur 16 malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, administre 5 à 25 mg. d'ICI 50172 : ces malades ont plus de 5 extra-systoles par minute. Il ne note pas de ralentissement de la fréquence, dans 7 cas les extra-systoles disparaissent, effet se prolongeant plus de 30 min., 7 autres ne répondent pas au traitement, 2 malades voient le nombre des extrasystoles diminuer de 25 %. Chez certains malades, une abolition transitoire des troubles avait été obtenue sous lignocaïne. Au total, chez 9 malades sur 16, les extrasystoles ont été supprimées de manière significative pour une période de 30 minutes ou plus. 4 sur 16 n'avaient pas répondu à l'injection intraveineuse de lignocaïne. On en conclut l'intérêt de ICI 50172 pour agir sur les extrasystoles ventriculaires résistantes à la lignocaïne, et d'autre part on note l'absence d'effets secondaires.

Une seconde étude plus récente avec ICI 50172 de Jewitt et Croxson (61) porte sur 24 malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ayant plus de 5 extra-systoles par minute. Aucun ralentissement du rythme n'est noté ; 13 fois les ESV disparaissent, 9 ne répondent pas au traitement, mais 2 voient la fréquence de leurs extra-systoles diminuée de 25 %. Tous ces malades avaient reçu au moins 30 minutes avant l'injection d'ICI 50172, 2 mg/kg de lignocaïne intraveineuse, et ceci était resté sans effet.

Allen et Coll. (4) étudient les effets comparés d'ICI 50172 et de la lignocaïne chez 27 cas d'extrasystoles ventriculaires, 24 heures après l'infarctus du myocarde ; 8 voient

leurs extra-systoles supprimées, 9 leur fréquence réduite, 10 enfin ne répondent pas.

1 malade présente des extrasystoles entre 24 et 72 heures après l'infarctus, il ne répond pas au traitement.

5 malades enfin ayant des extrasystoles plus de 72 heures après l'infarctus sont soumis à l'ICI 50172 ; un seulement réagit par une abolition de ses extra-systoles, contre 4 qui ne répondent pas à l'injection.

Dans l'ensemble, les auteurs concluent à l'intérêt de l'ICI 50172 pour réduire les extrasystoles ventriculaires moins de 24 heures après l'infarctus du myocarde. Par la suite, la drogue semble moins active. De plus, ICI 50172 serait très efficace sur les extrasystoles résistant à la lignocaine. Cependant, on doit utiliser le produit avec précaution aux premières 24 heures de l'infarctus, car des cas de bradycardie et d'hypotension non liée à une baisse de débit cardiaque ont été notés ; par contre, les effets hémodynamiques notés sont bien moindres qu'avec le propranolol.

Mac Nicol et Coll. (79) ont étudié l'effet de 20 mg. d'ICI 50172 sur 6 malades ayant un infarctus du myocarde aigu compliqué d'extrasystoles ventriculaires : 5 fois disparition des extrasystoles.

Observations

- Monsieur B... Louis, âgé de 45 ans, a un infarctus antéro-septo-apical, compliqué d'une insuffisance cardiaque gauche. Il fait des salves d'extrasystoles ventriculaires. Une administration de 20 mg. d'ICI 50172 en deux fois est faite à l'occasion d'une exploration hémodynamique ; par la suite, les extrasystoles disparaissent mais réapparaissent quatre jours après. L'insuffisance cardiaque clinique n'est pas aggravée.

- Monsieur E... Serge, âgé de 55 ans, est en état pré-infarctolde. Il présente peu après son admission des extrasystoles ventriculaires monomorphes qui résistent à toutes les thérapeutiques classiques : lignocaïne en perfusion, procainamide et chlorure de potassium également en perfusion intraveineuse. Une tentative avec une dose de 10 mg. d'ICI 50172 se solde par un échec ; une perfusion de 20 mg. /24 heures n'a pas davantage de résultat. Une nouvelle tentative est faite quelques heures après avec 5 mg. d'ICI 50172 intraveineuse puis avec un traitement oral de 4 comprimés par jour pendant une semaine. Aucune amélioration n'est observée. Par contre, la procainamide réduit immédiatement les ectopies.

- Madame D... Eugénie, 79 ans, a un infarctus postérieur. A son admission, elle est en bradycardie sinusale, puis succède une tachycardie avec apparition peu après d'un bloc de branche gauche et d'extrasystoles ventriculaires. Une sonde de stimulation endocavitaire est posée et l'on tente une réduction du trouble du rythme par la lignocaïne, puis par l'ICI 50172 en perfusion (20 mg.). Peu après surviennent des pauses sinusales. Le lendemain, la perfusion d'ICI 50172 est arrêtée ; la malade présente des troubles psychiques.

- Monsieur A... Pierre, 66 ans, a un infarctus postéro-latéral de 4 jours, associé à quelques râles crépitants du champ pulmonaire droit et une pression veineuse centrale de 13 cm. d'eau. Il présente d'abord des extrasystoles auriculaires réduites par la cardioquine, puis des extrasystoles ventriculaires bigéminées qui réagissent mal à la lignocaïne et prennent l'aspect en salves. L'injection de 10 mg. d'ICI 50172 en deux fois réduit définitivement les extrasystoles.

- Madame B... Nelly, 64 ans, ischémie-lésion postéro-latérale sans insuffisance cardiaque, de fréquentes extrasystoles ventriculaires avec un rythme de base à 62. 10 mg. d'ICI 50172 sont injectés : on obtient une réduction en quelques secondes des extrasystoles sans récurrence, et la fréquence passe à 52.

- Monsieur B... Angélo, 66 ans, infarctus antéro-septo-apical. Un bloc de branche droit transitoire apparaît entraînant la pose d'une sonde de stimulation endocavitaire en attente. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires avec des lambeaux de tachycardie ventriculaire font injecter 20 mg. d'ICI 50172 pendant qu'on perfuse de la lignocaïne.

Le lendemain, on constate une insuffisance cardiaque gauche, avec des râles crépitants bilatéraux et une pression veineuse centrale de 15 cm. d'eau. Les extrasystoles ventriculaires ont presque complètement disparu. Les signes d'insuffisance ventriculaire gauche s'estompent par la suite.

- Monsieur V..., 83 ans, infarctus postéro-inférieur. Peu de temps après son admission, on constate des extrasystoles ventriculaires. Une tentative de réduction par 10 mg. d'ICI 50172 n'est pas fructueuse.

- Monsieur B... Christian, 54 ans, ayant fait un infarctus antérieur étendu, un mois auparavant, est admis pour une tachycardie ventriculaire que nous étudierons à ce chapitre. La réduction de celle-ci est suivie, le surlendemain, d'apparition d'extrasystoles ventriculaires monomorphes. La perfusion d'ICI 50172 posée à l'entrée (30 mg. dans 500 ml. pour 24 heures) est poursuivie et on note, 3 jours après, la disparition presque totale des extrasystoles. Un traitement par deux comprimés par jour est décidé pour maintenir cet état.

2 - TACHYCARDIES VENTRICULAIRES

Ce trouble du rythme présente une double gravité par le fait qu'il traduit l'existence de lésions myocardiques sévères d'une part et que la diminution du flux coronarien (par raccourcissement de la diastole) et la chute de la pression artérielle qu'il provoque aggravent la situation. Ceci explique l'importance d'un traitement urgent. La plupart des thérapeutiques médicamenteuses sont dépassées actuellement par le choc électrique. Cependant, elles ne sont pas toujours sans intérêt. La procainamide, la quinidine, le propranolol par voie veineuse sont efficaces, mais peuvent entraîner des accidents dus à leurs effets dépresseurs : collapsus, mort subite par arrêt cardiaque. ICI 50172 peut-il par contre être administré sans danger dans ces cas ?

Jewitt (63) dans sa première étude sur des malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a constaté 11 tachycardies ventriculaires (à fréquence supérieure à 150). Tous auraient reçu 2 mg./kg. de lignocaïne, sans réponse. Trois étaient choqués cliniquement. Tous sauf un avaient des pressions artérielles basses. L'injection de 25 mg. d'ICI 50172 intraveineuse aboutit à 5 cas de passage en rythme sinusal à moins de 100 batt./mn., un sur les 5 présente un PR. long, puis un épisode transitoire de bloc auriculo-ventriculaire avec extrasystoles ventriculaires couplées (l'éventualité d'une détérioration antérieure doit cependant être évincée). Les 6 autres malades ne répondaient pas au traitement ; ainsi l'effet rapide d'ICI 50172 est appréciable dans les tachycardies ventriculaires résistant à la lignocaïne.

Jewitt et Goxson (61) ont ensuite administré 5 à 25 mg. d'ICI 50172 à 16 malades en tachycardie ventriculaire (supérieure à 120), atteints d'infarctus récent. Ils n'avaient pas été améliorés par 2 mg./kg. de lignocaïne, avaient une hypotension, 11 étaient en défaillance cardiaque et 3 choqués cliniquement. Après ICI 50172, 7 passèrent en rythme sinusal, 7 virent leur fréquence réduite à moins de 100, 9 restèrent sans réponse.

Allen et Coll. (4) eurent 4 cas de tachycardie ventriculaire et 4 de rythme idioventriculaire, moins de 24 heures après un infarctus du myocarde. 3 tachycardies ventriculaires sur 4 furent abolies, un seul rythme idio-ventriculaire sur 4 fut amélioré sous l'aspect d'une raréfaction de survenue des épisodes du trouble.

2 tachycardies ventriculaires dont l'une répondit au traitement par ICI 50172 survenaient entre 24 et 72 heures.

2 également dont 1 fut réduite survenaient plus de 72 heures après.

Mac Nicol et Coll. (79) ont eu 4 cas de tachycardie ventriculaire par fibrillation ventriculaire. Un seul passa en rythme sinusal, suite à l'ICI 50172 ; l'effet semble donc modéré ; surtout des effets accessoires tels que mort ou accroissement de la dyspnée sont parfois retrouvés.

Vohra et Coll. (116) ont eu parmi leurs malades en phase aiguë de l'infarctus du myocarde 6 cas de tachycardies ventriculaires. Un traitement par 5 à 40 mg. d'ICI 50172 administré alors n'a réduit qu'une seule des tachycardies ventriculaires en rythme sinusal, les 5 autres tentatives échouèrent.

Observations

Nous ne disposons que de deux observations d'infarctus anciens :

- Monsieur B. . . , 54 ans, ayant eu un infarctus antérieur étendu un mois auparavant, est admis à l'unité de soins intensifs pour une reprise des douleurs. Peu après, il fait une crise de tachycardie ventriculaire à 150/mn. Une injection de 10 mg. d'ICI 50172 amène en quelques secondes un rythme sinusal à 75.

- Monsieur De G. . . , 58 ans, infarctus antéro-septo-apical datant d'un an, est réadressé aux soins intensifs pour tachycardie ventriculaire à 200. Le diagnostic d'ectasie pariétale est évoqué, il existe quelques râles crépitants. Une tentative d'entraînement électrosystolique rapide ayant échoué, 20 mg. d'ICI 50172 sont injectés ; le résultat en quelques minutes est un arrêt circulatoire avec syncope et convulsions, ceci sans aucune modification du rythme. Un choc électrique de 300 joules ramènera le rythme sinusal.

3 - FIBRILLATIONS VENTRICULAIRES

Un traitement par les bêta bloquants n'est à envisager ici qu'après échec ou rechute du choc électrique, un nouveau choc après injection de practolol peut être tenté.

Le propranolol a eu des succès en la matière (28 sur 43).

Jewitt (63) a expérimenté ICI 50172 dans 3 cas résistant au choc électrique. Il administre 10 mg. du produit qu'il fait suivre d'un autre choc : deux fibrillations sur les 3 sont alors réduites ; un malade passe en rythme sinusal, l'autre en rythme idioventriculaire lent.

Jewitt et Goxson (61) ont ensuite utilisé ICI 50172 chez cinq malades en fibrillation ventriculaire après infarctus, résistant aux chocs électriques répétés, malgré la correction de l'acidose métabolique, un massage cardiaque adéquat, et une ventilation artificielle. 5 à 10 mg. du produit permirent dans 3 cas le retour au rythme sinusal, après nouveau choc électrique. L'état hémodynamique fut parallèlement amélioré.

Enfin, Mac Nicol et Coll. (79) ne dissociant pas fibrillation et tachycardie ventriculaires, notent, comme nous l'avons dit plus haut, un seul succès sur 4, avec risque d'effets accessoires importants.

Nous avons insisté, jusqu'à présent, sur les effets de l'administration intraveineuse directe d'ICI 50172. Or, tout au long des observations, il fut des cas où l'on a administré secondairement le produit par voie intraveineuse continue et par voie orale ; en effet, étant donnée l'action très brève du produit lorsqu'il est administré par voie intraveineuse directe (une demi-heure environ), il nous a paru nécessaire, - et les résultats cliniques l'ont confirmé -, de prolonger cette action. L'administration de 20 à 30 mg. en perfusion (dilué dans un flacon de sérum glucosé à 50 %, de 250 à 500 ml. suivant la concentration voulue) pendant 24 heures ou davantage, permet de prévenir la rechute des troubles du rythme pendant les premiers jours de l'infarctus. Par la suite, un traitement d'entretien à la dose de 2 à 6 comprimés (dosés à 100 mg. d'ICI 50172) par jour fut appliqué dans 7 cas et l'on ne nota pas de récurrence des troubles du rythme.

EXTRASYSTOLES VENTRICULAIRES

	Nombre de cas	Rythme sinusal	Amélioration de la fréquence	Pas de réponse
Littérature	73	33	13	27
Observations personnelles	7	5	0	2
TACHYCARDIES VENTRICULAIRES				
	Nombre de cas	Rythme sinusal	Ralentissement de la fréquence	Pas de réponse
Littérature	41	17	8	23
Observations personnelles	2	1		1
FIBRILLATIONS VENTRICULAIRES				
	Nombre de cas	Rythme sinusal après choc	Pas de réponse	
Littérature, Pas d'observation personnelle	9	5	4	

	Rythme sinusal	Amélioration	Pas de réponse	Total des cas traités
Tachycardies supra-ventriculaires	4	1		5
Fibrillations auriculaires	1			1
Flutter et tachycardies auriculaires	1	1	1	3
Extrasystoles supra-ventriculaires	1		2	3
Tachycardies nodales		1		1
<u>Total des troubles du rythme supra-ventriculaire</u>	7	3	3	13
Extrasystoles ventriculaires	5		2	7
Tachycardies ventriculaires	1		1	2
Fibrillations ventriculaires				0
<u>Total des troubles du rythme ventriculaire</u>	6		3	9

CONCLUSIONS

On a montré que la stimulation du système sympathique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, tant du fait de l'augmentation du taux des catécholamines circulantes, que surtout du fait de leur libération localement au niveau du myocarde, représentait un mécanisme important dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire.

Le Propranolol s'est révélé être un anti-arythmique efficace, mais ses effets inotropes négatifs marqués, et l'augmentation des résistances artérielles périphériques le rendent peu maniable à la phase aiguë de l'infarctus. D'autre part, son utilisation systématique ne semble avoir aucun intérêt quant à la prévention des arythmies.

Les études expérimentales du ICI 50172 ont montré qu'il était capable de bloquer sélectivement les effets inotrope et chronotrope des catécholamines, c'est-à-dire qu'il possède une action sélective sur les récepteurs bêta myocardiques ; il ne bloque pas les récepteurs bêta vasculaires laissant intacte la vaso-dilatation périphérique due à l'Isoprotérénol, et n'a pas d'action sur le système coronarien.

Avant de l'utiliser dans le traitement des troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, il a paru indispensable d'apprécier ses effets chronotrope, inotrope et son retentissement sur la circulation coronaire. Les pressions dans les différentes cavités cardiaques, le débit et la fréquence cardiaques, ont été mesurés. Des échantillons de sang artériel périphérique, veineux mêlé, et du sinus coronaire ont été prélevés. La première dérivée de la pression aortique a été enregistrée. L'étude comparative de ces différents paramètres, avant et après l'injection intraveineuse de 10 puis 20 mg. d'ICI 50172 a montré que, aux doses utilisées, ICI 50172 :

1 - possède des effets chronotropes équivalents environ à 40 % de ceux du Propranolol.

2 - Possède un effet inotrope négatif faible, en grande partie attribuable à la bradycardie.

3 - La différence artérioveineuse coronaire en Oxygène n'est pas modifiée.

4 - Les pressions de remplissage des cavités cardiaques droites et gauches ne s'élèvent pas.

Une étude clinique de l'effet d'ICI 50172 sur 21 cas de troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde fut accomplie en parallèle.

Dans l'ensemble, on peut affirmer l'intérêt du produit pour réduire les troubles du rythme suivants :

- les fibrillations auriculaires sont réduites en rythme sinusal dans 25 % des cas et la fréquence ventriculaire ralentie dans plus de 50 % des cas. Il en fut de même pour :

- les flutters et tachysystolies auriculaires qui sont réduites en rythme sinusal dans 50 % des cas, et ralentis, c'est-à-dire dégradés dans 40 % des cas. Or ce ralentissement est bénéfique sur ces myocards en équilibre hémodynamique précaire.

- Quant aux tachycardies supra-ventriculaires proprement dites, leur réduction en rythme sinusal est produite dans 40 % des cas et elles semblent, dans l'ensemble, bien réagir à la thérapeutique (25 % sont ralenties de manière significative).

- Les extrasystoles ventriculaires réagissent dans 50 % des cas selon les auteurs, plus de 75 % des cas dans notre étude. Bien qu'elles ne constituent pas une indication caractérisée de l'ICI 50172, les résultats obtenus semblent très favorables au produit.

Cette étude ne nous permet pas de conclure sur les tachycardies et fibrillations ventriculaires à la phase aiguë de l'infarctus, car nous possédons trop peu d'observations.

L'administration intraveineuse directe d'ICI 50172 à des doses variant de 5 à 20 mg. permet une réduction rapide, de l'ordre de quelques minutes, de nombre de troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Mais cette action est transitoire, conséquence de l'action brève du produit. Ceci nous a conduit à administrer, dès la réduction obtenue, l'ICI 50172 en perfusion, et par la suite par voie orale (la demi-vie est alors de 12 heures environ). Il n'a jamais été observé d'effets secondaires, en particulier, pas de bloc auriculo-ventriculaire, mais il reste préférable de songer à cette éventualité devant un bloc du premier degré ou un bloc de branche, secondaires à l'infarctus du myocarde.

ICI 50172 constitue un complément non dangereux et efficace aux drogues utilisées dans le traitement des arythmies sévères à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur A. MATHIVAT

Professeur BAUMAN N

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACHARI G. et SINHA S. P. -
Antitremor Action of a New Beta Receptor Blocking Agent (I. C. I. 50172).
Jap. J. Pharmacol., 18, 3. 370-371. sept. 68.
- 2 - AELLIG, W.H. et PRICHARD, B.N.C. -
The effect of Graded Doses of Practolol on the Tachycardia Induced by Isoprenaline, Valsalva's Manoeuvre and Exercise.
Brit. J. Pharmacol. 39, 1. 193-194. May 70.
- 3 - AELLIG W.H., PRICHARD B.N.C. et SCALES B. -
Blood levels of practolol following intravenous administration.
Brit. J. Pharmacol. 40, 3. 573. nov. 70.
- 4 - ALLEN, J.D., PANTRIDGE, J.F., et SHANKS, R.G. -
Practolol in the treatment of ventricular dysrhythmias in acute myocardial infarction.
Postgrad. Med. J., 47, Supp. 1. 29-35. janv. 71.
- 5 - ARNOLD A. et MAC AULIFF J. P. -
Relative blocking effectiveness of Propranolol and Practolol (4-2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) acetanilide) on isoprenaline in Béta-1 receptor Mediated calorigenesis.
J. Pharm. Pharmacol. exp. Path. 21, 624-625. 1969.

- 6 - BAY G., LUND LARSEN P., LORENTSEN E. et SILVERTSSEN E. -

Haemodynamic effects of Propranolol in acute myocardial infarction.

Brit. Med. J. 1, 141-143, 1967.

- 7 - BALCON R., JEWITT D.E., DAVIES J.P.H. et ORAN S. -

A controlled trial of Propranolol in acute myocardial infarction.

Lancet 917-920, 29 oct. 1966.

- 8 - BANAS J.S.Jr., GAASH W.H., OBOLER A.A. et LEVINE J.J. -

Chronotropic adrenergic blockade without intrinsic myocardial depression.

Circulation, 42, Supp. III, 133, oct. 70.

- 9 - BARRETT A.M. -

The pharmacology of Practolol.

Postgrad. Med. J. 47, Supp. I, 7-14, janv. 71.

- 10 - BARRETT A.M., CROWTHER A.F., DUNLOP D., SHANKS R.G. et SMITH L.H. -

Cardio-selective Béta - blockade.

Arch. Pharmacol. Exp. Path. 259, 152-153, 68.

- 11 - BENNET, D., SMITH E. et SOWTON E. -

A comparative study of dextro-alprenolol, dextro-propranolol and practolol in treatment of ventricular ectopic beats.

Brit. heart. J. 32, 4, 553, July 70.

- 12 - BERNECKER C. et ROETSCHER I.

The Beta-blocking effect of Practolol in asthmatics.

Lancet, 662, sept. 70.

- 13 - BEUMER H.M. -

Local effects of beta-adrenergic blocking drugs in histamin sensitive asthmatics.

Eur. J. Clini. Pharmacol. 1, 4, 172-3, juin 69.

- 14 - BRICK I. HUTCHISON, K.J., MAC DEVITT, D.G.
RODDIE, I.C. et SHANKS, R.G. -
Comparison of the effects of I.C.I. 50172 and Pro-
pranolol on the cardiovascular responses to Adrena-
line, Isoprenaline and exercise.
Brit. J. Pharmacol., 34, 127-140, 1968.
- 15 - BRICK, I., HUTCHISON K.H., RODDIE I.C. et SHANKS,
R.G. -
Cardiac adrenergic blockage by (2-hydroxy-3-isopro-
pylamin-propoxy acetanilide (I.C.I. 50172).
Arch. Pharmacol. Exp. Path. 259, 156-7, 1968.
- 16 - BRISTOW, M., SHERROD, T.R. et GREEN, R.D. -
Analysis of béta-receptor durg interactions in iso-
lated rabbit atrium and aorta.
Feder. Proc. 28, 2, 481, mars/avril 69.
- 17 - BRISTOW, M. et GREEN, R.D. -
A quantitative study of beta-adrenergic receptors in
rabbit atria.
Eur. J. Pharmacol., 12, 1, 120-3, sept. 70.
- 18 - BROADLEY K.J. -
An analysis of the coronary vascular responses to
catecholamines using a modified Langendorff heart
preparation.
Br. J. Pharmac., 40 617-29, 1970.
- 19 - BUCHER, H.W. et STUCKLI P. -
The effect of various beta-receptor blocking agents
on platelet aggregation.
Experientia, 25, 3, 280-2, mars 69.
- 20 - BUSSMANN, W.D. et KRAYENBUHL, H.P. -
Die Wirkung des Kardioselektiven beta-rezeptoren-
blockers (I.C.I. 50172) auf die Hamodynamik und
den Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels beim
Hung-Ganstier.
Helv. Physio. Pharmacol. Acta, 26, C, 199-200,
1968.

- 21 - BUSSMANN, W.D., RAUCH, M. et KRAYENBUEHL H.P. -
Coronary and hemodynamic effects of myocardio-selective beta-receptor blockade by I. C. I. 50172 in the closed chest dog.
Amer. Heart. J. 79, 347-360.
- 22 - CASH J.D. et WOODFIELD D. G. -
Alteration of fibrinolysis blood coagulation.
Lancet, I, 54. janv. 69.
- 23 - CASH J.D., WOODFIELD, D.G. et ALLAN A.G.E. -
Adrenergic mechanism in the systemis plasminogen activator response to adrenaline in man.
Brit. J. Haematol. 18, 487-94. 1970.
- 24 - CEREMYZYNSKI L., STASZEWSKA-BARCZAK J. et HERVACZYNSKA-CEDRO K. -
Cardiac rhythm disturbances and the release of Catecholamines after acute coronary occlusion in dogs.
Cardiovas. Res. 3, 2. 190-7. avril 1969.
- 25 - CLAUSEN, J., FELSBY M., JORGENSEN F., NIELSEN B.L., ROIN J., STRANGE B. -
Absence of Prophylactic effects of Propranolol in Myoc. Infarction.
Lancet, 920-24., 29 octob. 1969.
- 26 - DOHADWALLE Z.N., FREEDBERG A.S. et VAUGHAN WILLIAMS, E.M. -
The relevance of beta-receptor blockade to Ouabain-Induced Cardiac Arrhythmias.
Brit. J. Pharmacol. 36, 2. 257-267. juin 69.
- 27 - DOLLERY, C.T., PATERSON J.W., CONOLLY M.E. -
Clinical Pharmacology of beta receptor blocking drugs.
Clinical pharmacology and therapeutics - 10, 6.
765-799.

28 - DUNLOP, D. et SHANKS, R.G. -

Selective blockade of Adrenoceptive beta receptors on the heart.

Brit. J. Pharmacol. 32, 201-218. 1968.

29 - EBERT P.A., VANDERBEEK R.B., ALLGOOD, R.J. et SABISTON D.C. -

Cardiovascular research. 1970. 4. 141-147.

29 bis - DOWNING S.E. et SONNENBRICK E.H. -

Cardiac muscle mechanico and ventricular performance : Force and time parameters.

Am. J. Physiol. 207, 705-715. 1964.

30 - EKSTROM J. -

4 (2-Hydroxy-3-Isopropylaminopropoxy) Acetanilide as a beta-receptor blocking agent.

Experienta, 25. 4. 372. avril 69.

31 - ESTIER, C.J. et AMON H. P. T. -

Absence of central nervous system effects of Practolol (ICI 50172. 4-(2-hydroxy-3-Isopropylaminopropoxy) -Acetanilide, a new adrenergic receptor drug.

J. Pharma. Pharmacol. 21. 8. 554-555. août 1969.

32 - FARMER J. B. et LEVY G. P. -

Differentiation of beta-adrenoreceptors by the use blocking agents.

J. Pharm. Pharmacol. 22. 145-146. 1970.

33 - FARMER J. B. et LEVY G. P. -

Interaction of isoprenaline and beta-adrenoceptor blocking drugs on intestinal smooth muscle.

Brit. J. Pharmacol. 40. 1. 154-155. sept. 70.

34 - FINEGAN R. E., MARLON A. M. et HARRISON D. C. -

Hemodynamic effects of Practolol.

Circulation. 41. - 42. Supp. III. 40. oct. 70.

35 - FITZGERALD J. D. -

Perspectives in adrenergic beta receptor blockade.

Clinical pharmacologie and therapeutics : VOI. 10. 3. 292-306.

- 36 - FITZGERALD J.D. et SCALES B. -
Effect of a new adrenergic Beta-blocking agent
(I.C.I. 50172) on heart rate in relation to its blood
levels.
Int. J. Clin. Pharmacol., 1, 6. 467-474. oct. 68.
- 37 - FOO J.W., JOWETT A. et STAFFORD A. -
The effect of some beta-adrenoreceptor blocking
drugs on the uptake and release of Noradrenaline by
the heart.
Brit. J. Pharmacol. 34, 1. 141-147. sept. 68.
- 38 - FRULLANI F., MERIGO A. et NOVELLI G. P. -
Propranololo e practololo (I.C.I. 50172) negli ama-
tici.
Min. Anest. 35, 1.130-1.133. 1969.
- 39 - FRULLANT F., MERIGO A., et NOVELLI G. P. -
Azione anestetica locale del propranololo e del prac-
tololo (ICI 50172) e relative implicazioni cardiache.
Min. Anest. 36, 1. 41-44. janv. 1970.
- 40 - GENT G., DAVIS T.C., et MAC DONALD A. -
Practolol in treatment of supraventricular cardiac
dysrhythmias.
Brit. Med. J. 1970. 1, 533-535.
- 41 - GIBSON D.G. -
Haemodynamic effects of practolol.
Postgrad. Med. J. 47, Supp. I. 16-21. janv. 71.
- 42 - GIBSON D.G., BALCON R. et SOWTON E. -
Clinical use of I.C.I. as an antidysrhythmic agent
in heart failure.
Brit. Med. J. 1968. 3, 161-163.
- 43 - GIBSON D.G., HOY J. et SOWTON E. -
Comparison of haemodynamic effects of oxprenolol
(trasicor), alprenolol (aptin), and sotalol (MJ.
1999) in man.
Brit. Heart J. 32, 4. 553. July 1970.

- 44 - GIBSON D. et SOWTON E. -

Effects of I. C. I. 50172 in Man during erect Exercise
Brit. Med. J. 1968. 3. 213-215.

- 45 - GRIEGO M.H. et PIERSON, R.N.Jr. -

Mechanism of bronchoconstriction due to beta-adrenergic blockade.
J. Allergy. 45. 2. 118, Feb. 70.

- 46 - GRIEGO M.H. et PIERSON R.N.Jr. -

A beta adrenergic blocking agent without bronchospasm : AY. 21,011.
Amer. Rev. Resp. Dis. 101. 6. 1,007. June 70.

- 47 - GUIRGIS H.M. -

Potentialtion of the effects of catecholamines by α - and their antagonism by a beta-adrenergic blocking agents on the guinea-Pig Isolated. Trachea in vitro and on the Guinea Pig Lungs in vivo.
Arch. Int. Pharmacody. 178. 1. 31-42. mars 69.

- 48 - GUIRGIS H.M. -

The effects of adrenergic drugs on the isolated tracheal tube in vitro and on the bronchial resistance to inflation in vivo.
Arch. Int. Pharmacody. 182, 1. 147-160. nov. 69.

- 49 - GUPTA D.K., YOUNG R., JEWITT D.E., MAROG M. et OPIE L.H. -

Increased plasma F.F.A. concentration and their significance in patients with A.M.I.
Lancet 6 décemb. 69. 1.209-1.213.

- 50 - HAMILTON J.R., POPE S.E. et HARRISON D.C. -

Comparison of the Cardiodepressant effects of D. Propranolol and AY. 21,011.
Clin. Resp. 18. 1. 161. janv. 70.

- 51 - HAN J. -

Mechanism of ventricular arhythmias.
AM. J.L. Cardio. déc. 69. Vol. 24. 800-813.

- 52 - HARRIS A.S., OTERO H. et BOCAGE A.J. -
Ventricular ectopic rhythms.
Circulation. vol. XXXIX et XL Supp. III, 101. oct.
69.
- 53 - HARRISON J. et TURNER P. -
Comparison of Propranolol and I. C. I. 50172 on Iso-
prenaline-Induced Increase in skin temperature in
Man.
Brit. J. Pharmacol. 36, 1. 177-178. 1969.
- 54 - HASHIMOTO K., MATZURMARA S., SANO N. et TAIRA
N. -
Comparison of beta-adrenergic blocking activity of
dichloroisoprenaline (H. 56/28. I. C. I. 50172, L. B.
46), Methoxamine (MJ. 1999 and Propranolol.
Experimenta. 25, 1. 28. sept. 68.
- 55 - HASHIMOTO K., OHKUNDA K., CHIBAS S. et TAIRA
N. -
Beta-adrenergic bloocking effect of dichloroisopre-
naline (D. C. I.) (H. 56/28. I. C. I. 50172, L. B. 46).
Methoxamine (M. 1999) and Propranolol on the sinus
activity of the dog heart.
Experimenta. 25, 11. 1. 156-1.157. 15 nov. 69.
- 56 - HAYASMHI K.D., MOSS. A.J. et YU. P.N. -
Urinary catecholamine excretion in Myocardial In-
farctus.
Circulation Vol. XL. oct. 69. 473-481.
- 57 - HOFFMAN, B.H. -
The possible mode of action of antiarrythmic agents
in the myocardial cell.
University fo Pensylvania. Press Philadelphie 1966.
Page 250.
- 58 - JACKSON I. M. -
Beta-adrenergic receptor blockade by ICI 50172.
J. Physiol. 598, 1. 28. sept. 68.

59 - JENKINS A. V. -

Adrenergic beta-blockade with ICI 50172 (Practolol, "Eraldin") during bronchoscopy.
Brit. J. Anaesth. 42, 1. 59-64. janv. 70.

60 - JEWITT D. E., BURGESS P. A. et SHILLINGFORD J. F. -

The circulatory effect of Practolol (ICI 50172) in patients with acute myocardial infarction.
Cardiovas. Res. 4, 2. 188-193. 1970.

61 - JEWITT D. et CROXSON R. -

Practolol in the management of cardiac dysrhythmias following myocardial infarction and cardiac surgery.
Postgrad. Med. J. 47. Supp. I. 25-9. janv. 71.

62 - JEWITT D. E., MERCER C. J., HUBNER P. J. et SHILLINGFORD J. P. -

Comparison of drugs used in management of arrhythmias developing after acute myocardial infarction.
Brit. Heart J. 31, 6. 794. nov. 69.

63 - JEWITT D. E., MERCER C. J. et SHILLINGFORD J. P. -

Practolol in the treatment of Cardiac dysrhythmias due to acute myocardial infarction.
Lancet. 11, 227-232. août 69.

64 - JOHNSTONE M. -

ICI 50172 during halothane anaesthesia in surgical patients.
Brit. J. Anaesth. 41, 2. 29-37. janv. 69.

65 - KEANEY N. -

Isoprenaline and Practolol.
Lancet. 1, 306-307. fev. 70.

66 - KERR J. W. et PATEL K. R. -

Beta-blocking effect of Practolol in asthmatics
Lancet. 777. oct. 70.

- 66 bis - JONSSON B. et SANAI S. -

The reliability of diastolic pressure measurement in the pulmonary artery as an index of mean left atrial pressure.

Cardiologia : 54, 329, 1969.

- 67 - KOFI EKUE J.M. SHANKS R.G. et ZAIDI S.A. -

Observations on the Sub-Division of β -Adrenoceptors in the Circulation of the Dog.

Brit. J. Pharmacol. 39, 184-185, 1970.

- 68 - LADDU A. R. et SOMANI P. -

Antiarrhythmic Action of 4-(2-Hydroxy-3-Isopropyl-Aminopropoxy)- Acetanilide (ICI 50172) in the Dog. Heart-Lung Preparation.

J. Pharmacol., 170, 1, 79-83, nov. 69.

- 69 - LANDS A.M., ARNOLD A., Mc. AULIFF J.P., LUDUE-MA F.P., BROWN T.G. -

Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic Amines.

NATURE, 214 597-598, mai 67.

- 70 - LAWSON W. R. et MACKENNA B. R. -

The specificity of Adrenergic β -receptor blocking agents.

Scot. med. J., 14, 12, 447, déc. 69.

- 71 - LEON D.F., THOMPSON M.E., SHAVER J.A. et Mc. DONALD R.H. -

Comparative effects of AY 21.011 and Propranolol in man.

Circulation, 42 4, Supp. III, 122 oct. 70.

- 72 - LEVY B. et WILKENFIELD B.E. -

An Analysis of Selective Beta Receptor Blockade.

Eur. J. Pharmacol. 5, 3, 227-234, fév. 69.

- 73 - LEWIS C.M. and BRINK A.J. -

Beta adrenergic Blockade : haemodynamic and myocardial energy metabolism in patients with ischaemic heart disease.

Am. J. Cardiol. 21 846, 1968.

- 74 - LYDTIN, H., SCHNELLE K., LOHMOLLER G. et KUSUS T. -

Die therapeutische β - Rezeptorenblockade beim hyperkinetischen Herzsyndrom.
Report on 75 th. Ann. Meetg., German Soc. int.
Med. Wiesbaden 14-17/4/69.

- 75 - Mac DONALD A. G. et Mac NEILL R. S. -

A comparison of the effect of airway resistance of a new beta blocking drug ICI 50172, and Propranolol.
Brit. J. Anaesth., 40, 508-10, 1968.

- 76 - Mac DONALD L., BAKER C., BRAY C., Mac DONALD, A., RESTIEAUX N. -

Plasma catecholamines after Cardiac Infarction.
Lancet 15 nov. 69, 1, 021-1, 023.

- 77 - Mac. DONALD, R. H., THOMPSON M. E., LEON D. F. et SHAVER J. A. -

Cardiac specific beta blockade.
Circulation, 42, 4. Supp. III, 183, oct. 70.

- 78 - Mac NEILL R. S. -

The effect of β -antagonists on the bronchi.
Postgrad. Med. J., 47 Supp. I, 14-6, janv. 71.

- 79 - Mac NICOL M. W., ADLER M. W., RIORDAN J. R., TATTERSFIELD A. E. -

The control of cardiac arrhythmias with Practolol.
Postgrad Med. J., 47 Supp. I, 35-40, janv. 71.

- 80 - Mac RAVEN D. R., ABBOUD F. M., MARK A. L. et MAYER H. E. -

Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli
Clin. Res., 18 2, 320, april 1970.

- 81 - MAZURKIEWICZ-KWLECKI I. M. -

Interaction of Beta-Adrenergic Blocking Agents with Noradrenaline in Vascular Smooth Muscle.
Eur. J. Pharmacol. 11, 2, 155-162, July 1970.

- MENDEL et Coll. cité par ROBINSON (Cf. 102 bis).

82 - MEIER J. -

Über die Wirkung eines neuen - Reseptorenblockers
auf Herz und Bronchialsystem.
Report on 75 th. Ann. Meetg., German Soc. Int. Med.
Wiesbaden 14-17/4/1969.
In Med. Welt., 20 23. 1. 356. juin 1969.

83 - MITCHELL J.H., VASTAGH G.F. et COHEN L.S. -

Inotropic and chronotropic responses newer beta-
adrenergic blocking agents.
Circulation Supp. III, 41-42. 123. oct. 1970.

84 - NAYLER W.G., CHAN J. et LOWE T.E. -

Beta adrenergic antagonists, including ICI 50172,
and the control of cardiac arrhythmias.
Med. J. Aust., 55 I. 1. 128-30. june 1968.

85 - NORRIS R.M., CAUGHEY D.G., SCOTT P.J. -

Trial of Propranolol in Acute Myocardial Infarction
Brit. Med. J. 1968. 2. 398-400.

86 - NOVELLI G. P. -

Sul Practololo (ICI 50172) Nuovo β -Bloccante ad
Azione Selettiva sul Miocardio.
Acta Anaesth., 20 1. 089-1.110. 1969.

87 - NOVELLI G. P., PAGNI E., CORTESINI C., PAGLIALI,
FRANCINI R. -

Selettività di azione beta-bloccante del practololo
(ICI 50172).

88 - NOVELLI G. P., RISTORI M. et ARIANO M. -

Azione del Practolol(ICI 50172) su Alcune Aritmie
Sperimentali.
Acta Anaesth., 20 1. 111-1.121. 1969.

89 - OLIVER M.F., KURIEN V.A., GREENWOOD T.W. -

Relation between serum FFA. and arhythmias and
death after acute myocardial infarction.
Lancet. 6 avr. 68. 710-715.

- 90 - OSSWALD W., GUIMARAES S. et GARRETT J. -
Influence of Propranolol and ICI 50172 on the Cardiovascular actions of Catécholamines.
J. Pharmacol., 174, 2. 315-322. 1970.
- 91 - PALMER K.N.V., LEGER J.S., HAMILTON W.F.D. et DIAMENT M.L. -
Effect of a Selective Beta-Adrenergic Blocker in Preventing Falls in Arterial Oxygen Tension Following Isoprenaline in Astmatic Subjects.
Lancet, ii, 1.092-1.094. nov. 1969.
- 92 - PAMINTUAN J.C., DREYFUS L.S. et WATANABE Y. -
Comparative mechanisms of antiarrhythmic agents
Am. J. Cardiol. 26, 512-9. nov. 1970.
- 93 - PAPP J. G. et VAUGHAN WILLIAMS E.M. -
A comparison of the Anti-arrhythmic Actions of ICI 50172 - propranolol and their effects on Intracellular Cardiac Action.
Potentials and other Features of Cardiac Function.
Brit. J. Pharmacol., 37, 2. 391-399. oct. 1969.
- 94 - PAPP J.G., et VAUGHAN WILLIAMS E.M. -
The effect of some Catecholamine β -receptor Blocking Compounds on the Toxicity to the Heart of Ouabain.
Brit. J. Pharmacol. 36 1. 178-179. 1969.
- 95 - PARRATT J.R. et WADSWORTH R.M. -
The effect of "Selective" Beta-Receptor Blocking Drugs on the Myocardial Circulation.
Brit. J. Pharmacol. 37 2. 524-525. oct. 69.
- 96 - PARRATT J.R. et WADSWORTH R.M. -
The effect of "Selective" Beta-adrenoceptor blocking drugs on the myocardial circulation.
Brit. J. Pharmacol., 39. 2. 296-308. June 1970.

- 97 - PATON D. M. (Annotation). -
The Evidence for Different Types of Beta-Adrenergic Receptors.
Amer. Heart. J., 77 707-709. mai 1969.
- 98 - PENTECOST B. L. , AUSTEN W. G. -
Beta-Adrenergic Blockade in experimental myocardial infarction.
Amer. Heart J. déc. 1966. vol. 72 6. 790-796.
- 99 - PICKEN G. M. et GEFFEN L. B. -
Are β -Receptors Involved in the Uptake by Cardiac Sympathetic Nerves of Infused and Released Noradrenaline ?
Eur. J. Pharmacol. 8 2. 171-176. nov. 1969.
- 100 - PLATT D. S. et COCKRILL B. L. -
Biochemical Changes in Rat Liver in Responses to treatment with Drugs and Other Agents-I. Effects of Anti-Convulsant, Anti-Inflammatory, Hypocholesterolaemic and Adrenergic Beta-Blocking Agents.
Biochem. Pharmacol. 18. 2. 429-444. fév. 1969.
- 101 - POWLES R. , SHINEBOURNE E. et HAMER J. -
Selective Cardiac Sympathectic blockade as an adjunct to bronchodilator therapy.
Thorax. 24. 5. 616-618. sept. 1969.
- 102 - RICHARDSON J. A. -
Circulating levels of catecholamines in acute myocardial infarction.
Progress in CV. diseases, vol. 6. 1. (July) 1963. 56-62.
- 102 bis - ROBINSON B. F. -
The mode of action of beta-antagonists in angina pectoris.
Postgrad Med. J. 47 Supp. I. 41-4. janv. 71.
- 103 - ROSS G. et JORGENSEN C. -
Cardio-Selective Beta Adrenergic Blockade of the Heart and Coronary Vessels.
Circulation, 38 Supp. 6. 167. 1968.

- 104 - ROSS G. , JORGENSEN C. R. -

Effects of practolol on the coronary circulation.
Postgrad Med. J., 47 Supp. 1 22-4 janv. 1971.

- 105 - ROSS G. et JORGENSEN C. R. -

Effects of a cardio-selective beta-adrenergic blocking agent on the heart and coronary circulation.
Cardiovas. Res. 4 2. 148-153. 1970.

- 106 - RUSSO J. V. , FRIESINGER G. C. , MARGOLIS S. , ROSS R. S. -

Heparin and ventricular arrhythmias after M.I.
Lancet. 19 déc. 1970. 1.271-1.275.

- 107 - SANDLER G. et CLAYTON C. A. -

Clinical Evaluation of Practolol, a New Cardio-selective Beta-Blocking Agent in Angina Pectoris.
Brit. Med. J. 2 399-402.

- 108 - SCALES B. et COSGROVE M. B. -

The metabolism and distribution of the selective adrenergic beta blocking agent, practolol.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 175 2. 338-47 June 70.

- 109 - SHARMA P. L. -

Selective Adrenergic Beta-Receptor Blockade in the Prevention of Adrenaline-Evoked Ventricular Arrhythmias in Dogs, anaesthetized with Halothane in Oxygen
Brit. J. Anaesth., 41 6. 481-488 juin 1969.

- 110 - SHINEBOURNE E. , FLEMING J. et HAMER J. -

Haemodynamic Responses to Exercise in Hypertension : Place of the Sympathetic Nervous System, evaluated by a new Selective Cardiac. Beta-Cardiovas., 4 379-383. 1968.

- 111 - SOMANI P. et LADDU A. R. -

Studies on the Cardiac Effects of ICI 50172, a New Cardioselective Beta-Adrenergic Blocking Agent
Clin. Res., 17 2. 255. 1969.

- 112 - SONNENBLICK E. H. , BRAUNWALD D. E. , WILLIAMS J. F. Jr. , and GLICK G. -
Effets of exercise on myocardial force-velocity relations in intact unanesthetized man : relative roles of changes in heart rate, sympathetic activity and ventricular dimensions.
J. Clin. Invest. 44, 2.051-2.062. 1965.
- 113 - SOWTON E. , BALCON R. , CROSS D. et FRICK H. -
Haemodynamic Effects of ICI 50172 in Patients with Ischaemic Heart Disease.
Brit. Med. J. , 1968, 215-216.
- 114 - STANNARD M. , SLOMAN G. , SANGSTER L. -
Haemodynamic effects of atropine combined with Propranolol in A. M. I.
Med. J. of Australia, 2 march. 1968, 333-334.
- 115 - VALORI, THOMAS M. , SHILLINGFORD J. P. -
Urinary excretion of Noradrenaline.
Lancet I : 127, 1967.
- 116 - VOHRA, J. K. , DOWLING J. T. et SLOMAN G. -
Practolol (ICI 50172), a beta-adrenergic receptor blocking agent, in the management of cardiac arrhythmias.
Med. J. Aust. , 57 2, 5, 228-31, August, 1970.
- 117 - WALE J. -
The action of Practolol and Propranolol on the rabbit isolated atrium.
European J. Pharmacol. , 2, 387-90 1970.
- 118 - WALE, J. , PUN L. , Q. et RAND M. J. -
The effects of ICI 50172, Propranolol, Pronethalol and MJ. 1,999 on Beta-Receptors.
Eur. J. Pharmacol. 8 1, 25-35, oct. 1969.
- 119 - WALLACE A. G. -
Ac. Myoc. Inf. p. 237. Edit. Jullian DG. and Olives MF.
Edimburg 68, Livingstone.

- 120 - WEISSLER A.M., PEELER P.G. and ROEHIL W.H. -
Relationships between left ventricular ejection time,
stroke volume and heart rate in normal individuals
and patients with cardiovascular disease.
Am. Heart J. 1961. 62 : 367.
- 121 - WHITING R. et LOWN B. -
Effect of beta-adrenergic blockade on electrically
induced repetitive ventricular responses (RVR.) in
the digitalized animal.
Am. Heart. J., 80 2. 210-17. August 1970.
- 122 - WILSON A.G., BROOKE O.G., LLYOD H.J. et ROBIN-
SON, B.F. -
Mechanism of action of Beta-adrenergic receptor
blocking agents in anginal pectoris comparison of
action of Propranolol with dexpropranolol and Prac-
tolol with dexpropranolol and Practolol.
Brit. Med. J., 1969. 4 339-401.
- 123 - WISEMAN R.A. -
Practolol-accumulated data on unwanted effects.
Postgrad Med. J., 47 Suppl. 1. 68-74. janv. 1971.
- 124 - WISLICKI L. -
Frog muscle responses to catecholamines Beta-re-
ceptor blocking agents.
J. Med. Sc., 6 2. 224-227. march-april 1970.
- 125 - WISLICKI L. -
Beta-Adrenoceptor blocking agents and striated mus-
cle.
J. Med. Sc., 6 2. 320 march-april 1970.
- 126 - WISLICKI L. -
Effets of catecholamines beta-receptor blocking
agents on striated muscle.
Brit. J. Pharmacol., 36. 1. 174-5. 1969.
- 127 - WITTENBERG S.M. et LOWN B. -
Cardioversion and digitalis IV. Effect of beta-adre-
nergic blockade.
Circulation, 39 1. 29-37. janv. 1969.

- 128 - WITTENBERG S. M. , STREULI F. et KLOCKE F. J. -

Ventricular tachycardia after atrial pacing during
Ouabain administration.

Feder. Proc., 28 2. 269. mars-avril 1969.

- 129 - WITTENBERG S. M. , STREULI F. , et KLOCKE F. J. -

Acceleration of ventricular pacemakers by transient
increase in heart rate in dogs during ouabain admi-
nistration.

Circulation Res., 26 6. 705-16. June 1970.

- 130 - WOLFSON S. , GORLIN R. -

Cardiovascular Pharmacology of Propranolol in man.
Circl. XL, oct. 1969. 501-511.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	<u>Pages :</u>
- INTRODUCTION	1
- Intérêt de l'utilisation d'un modificateur du système sympathique dans l'infarctus du myocarde	3
a - Etudes expérimentales chez l'animal ...	3
b - Observations chez l'homme	5
c - Le blocage des récepteurs Beta-adre- nergiques	7
- LE PRODUIT PROPOSE : ICI 50172	11
1 - Sa pharmacodynamie	11
2 - Pharmacologie appliquée chez l'animal ...	12
3 - Pharmacologie humaine	15
4 - Avantages du produit considéré	19
- ETUDE DES EFFETS HEMODYNAMIQUES DU ICI 50172 DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE A LA PERIODE AIGUE	24
Matériel	24
Méthodes	25
Résultats	27
Commentaires	39

ETUDE CLINIQUE SUR LES TROUBLES DU RYTHME A LA PHASE AIGUE DE L'INFARC- TUS DU MYOCARDE	47
---	----

I - Etude expérimentale des propriétés anti-arythmiques de l'ICI 50172.....	47
--	----

II - Méthodes et matériel	50
---------------------------------	----

III - Troubles du rythme auriculaire	51
--	----

IV - Troubles du rythme supra-ventricu- laire	55
--	----

V - Troubles du rythme ventriculaire ...	61
--	----

CONCLUSIONS	71
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE

